202426461

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426461 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112134128 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D515/18 (2006.01)* *C07D513/18 (2006.01)*
C07D513/22 (2006.01) *C07D515/22 (2006.01)*
A61K31/4196 (2006.01) *A61K31/439 (2006.01)*
A61P43/00 (2006.01) *A61P11/00 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/07 美國 63/404,440

(71)申請人：美商希安納醫療公司 (美國) SIONNA THERAPEUTICS (US)
美國
美商簡詹姆公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：廖 俊凱 LIAO, JUNKAI (US)；馬科爾 約翰 MACOR, JOHN (US)；托帕洛夫 喬治 TOPALOV, GEORGE (US)；蒙森 馬克 MUNSON, MARK (US)；圖賴拉特南 蘇肯蒂尼 THURAIRATNAM, SUKANTHINI (US)；希爾斯 布拉德 HIRTH, BRAD (US)；高 鍾梨 GAO, ZHONGLI (US)；哈爾布特 格雷戈 HURLBUT, GREG (US)；古德 安德魯 GOOD, ANDREW (US)；瓦茲 羅伊 VAZ, ROY (US)；劉 金玉 LIU, JINYU (US)；李 逸 LI, YI (US)；魯文斯基 阿納托利 RUVINSKY, ANATOLY (US)；科特 麥可 KOTHE, MICHAEL (DE)；伯爾歇丁 大衛 BORCHERDING, DAVID (US)；貝爾納代利 帕特里克 BERNARDELLI, PATRICK (FR)；傑內瓦斯 博雷拉 阿里爾 GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE (FR)；考薩內爾 弗蘭克 CAUSSANEL, FRANCK (FR)；德維勒斯 英格麗德 DEVILLERS, INGRID (FR)；尼古拉 埃里克 NICOLAI, ERIC (FR)；斯洛溫斯基 弗蘭克 SLOWINSKI, FRANCK (FR)；湯普森 法比恩 THOMPSON, FABIENNE (FR)；施溫克 洛薩 SCHWINK, LOTHAR (DE)；格洛姆比克 海納 GLOMBIK, HEINER (DE)；蓋斯雷根 斯特凡 GUESSREGEN, STEFAN (DE)；波德施瓦 麥可 PODESCHWA, MICHAEL (DE)；拉克曼 尼爾斯 RACKELMANN, NILS (DE)；魯夫 斯文 RUF, SVEN (DE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 1083 頁

(54)名稱

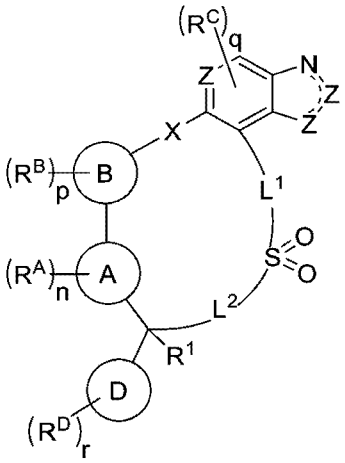
化合物、組合物及其使用方法

(57)摘要

本揭露尤其包括 CFTR 調節劑、醫藥組合物以及製造及使用其之方法。

The present disclosure includes, among other things, CFTR modulators, pharmaceutical compositions, and methods of making and using the same.

特徵化學式：



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】　化合物、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】　COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THEREOF

【中文】

本揭露尤其包括CFTR調節劑、醫藥組合物以及製造及使用其之方法。

【英文】

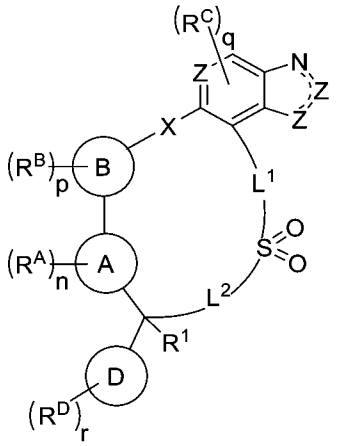
The present disclosure includes, among other things, CFTR modulators, pharmaceutical compositions, and methods of making and using the same.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　化合物、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】　COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THEREOF

【技術領域】

【0001】

【先前技術】

【0002】　囊性纖維化(CF)係一種體染色體隱性遺傳病，其由cAMP激活之質膜氯離子通道——囊性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能缺陷引起，會導致肺部及其他併發症。編碼CFTR之基因已被鑑定並測序(參見Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347:382-386；Rich, D. P. 等人 (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245:1066-1073)。CFTR係ATP結合盒(ABC)超家族之成員，由兩個六跨膜域(MSD1及MSD2)、兩個核苷酸結合域(NBD1及NBD2)、一個調節區(R)及四個胞膜環(CL1-4)構成。CFTR蛋白主要位於上皮細胞之頂端膜，CFTR蛋白在該處之功能係將陰離子(包括氯離子、碳酸氫根離子及硫氰酸根離子)傳導到細胞內外。CFTR可能對包括上皮鈉通道ENaC在內之其他電解質通道具有調節作用。

【0003】　在囊性纖維化患者中，CFTR之缺失或功能障礙會導致外分泌腺功能障礙及多系統疾病，其特徵在於胰腺功能不全及吸收不良，以及肺部黏液纖毛清除異常、黏液淤積、慢性肺部感染及炎症、肺功能下降以及最終的呼吸衰竭。

【0004】　雖然CFTR基因中已鑑定出超過1,900種突變，但人們對每種

CFTR突變如何影響通道功能之詳細瞭解卻只限於少數幾種。(Derichs, European Respiratory Review, 22:127, 58-65 (2013))。最常見之CFTR突變係第一核苷酸結合域(NBD1)中殘基508 (ΔF508)處之苯丙胺酸框內缺失。超過70%之囊性纖維化患者在至少一個CFTR等位基因之殘基508處存在缺失。這一關鍵苯丙胺酸之喪失導致NBD1在生理溫度下構象不穩定，並損害了NDB1與CFTR第二跨膜域(ICL4)之間之域間界面之完整性。ΔF508突變引起產生錯誤折疊之CFTR蛋白，這種蛋白沒有被輸送到質膜，而係被保留在內質網中，並由泛素-蛋白酶體系統降解。

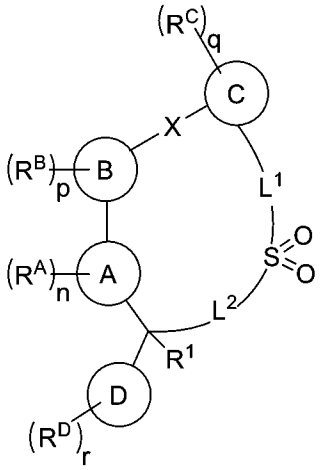
【0005】 質膜處之功能性CFTR通道之喪失會破壞離子平衡及氣道表面水合作用，從而導致肺功能下降。纖毛周圍液體體積減少及黏液黏度增加會阻礙黏液纖毛清除，導致慢性感染及炎症。在肺部，CFTR功能之喪失會導致改變之陰離子傳導性之下游之許多生理效應，從而導致諸如胰腺、腸道及膽囊等其他器官之功能障礙。

【0006】 藉由研究CFTR錯誤折疊及矯正之機理態樣，已鑑定出作為CF調節劑之小分子，其可充當穩定劑。

【0007】 儘管已經鑑定出了調節CFTR之化合物，但這種致命疾病仍無法治癒，因此需要鑑定出新的化合物及新的治療方法，以及用於治療患者之囊性纖維化及其他CFTR介導之疾患及疾病或者減輕其嚴重程度之新方法。

【發明內容】

【0008】 本揭露包括一種式A化合物：



A

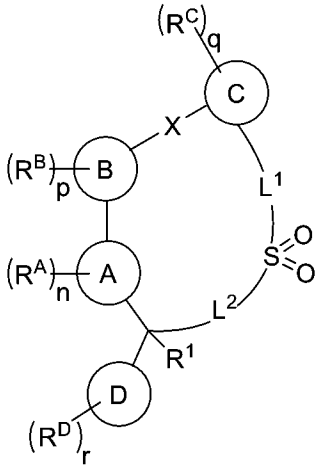
或其醫藥學上可接受之鹽。此外，本揭露尤其包括醫藥組合物、使用式A化合物之方法及製造式A化合物之方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0009】 在一些實施例中，本揭露包括一種式A化合物：



A

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(CD_3)$_2$-、-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-S(O)$_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

環A係視情況經取代之5員雜芳基，其包含1-3個選自由N、O或S組成之群的雜原子；

環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基；

環C係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-10員雜芳基；

環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-6員雜芳基；

X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-N(R^2)-；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3；

各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^C獨立地係鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、

-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族及-CD_3；

各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、-$S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)；

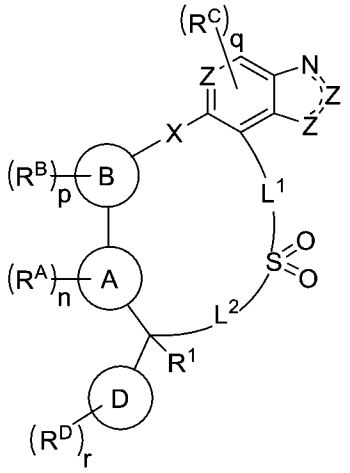
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3或4；

q係0、1或2；且

r係0、1、2、3、4或5。

【0010】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-$N(R^2)$-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經

-$C(CD_3)_2$-、-O-、-$N(R^2)$-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-$S(O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

環A係視情況經取代之5員雜芳基，其包含1-4個選自由N、O或S組成之群的雜原子；

環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基；

環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-6員雜芳基；

X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-$CHCH_3$、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-$N(R^2)$-；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3；

各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)$N(R^2)_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^C獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OH、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)$N(R^2)_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代；

其中R^D之兩個例子可一起形成視情況經取代之5-7員碳環、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

各R^d獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)$N(R^2)_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、-$S(O)_2R^2$視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環

基；

R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、$-OR^2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族、包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的3-6員雜環基及-CD_3；

各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、$-S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)；

各Z獨立地係-CH=、-N=或-NH-；

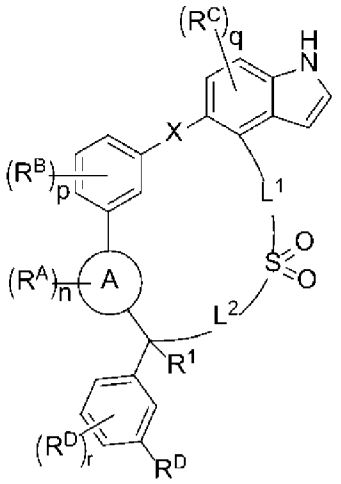
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3或4；

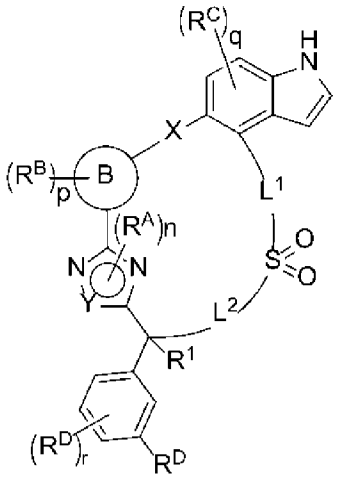
q係0、1、2或3；且

r係0、1、2、3、4或5。

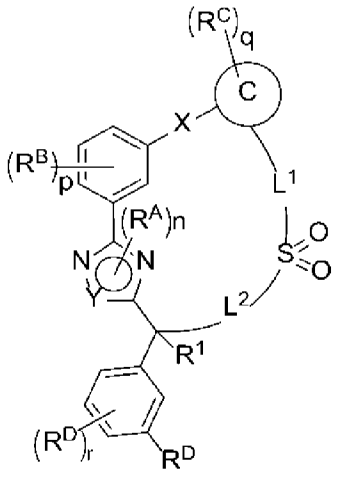
【0011】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-a、I-b、I-c或I-d化合物：



(I-a)、

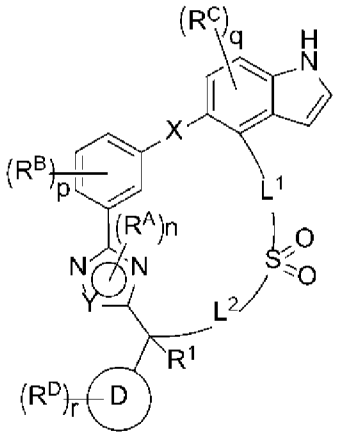


(I-b)、



(I-c)

或

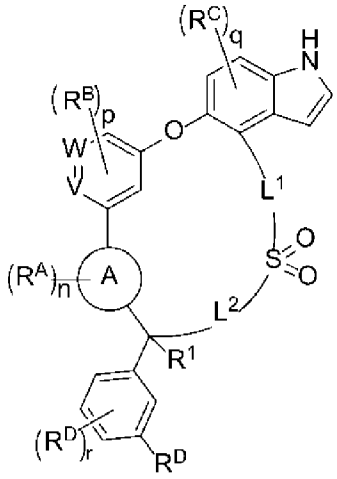


(I-d)

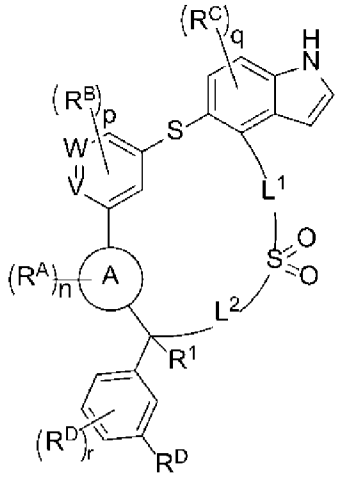
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環A、環B、環C、環D、L^1、L^2、X、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

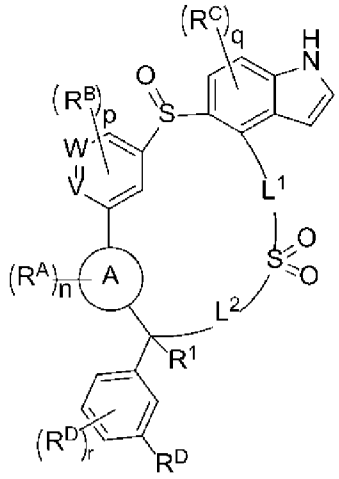
【0012】 在一些實施例中，化合物具有式(I-a1)、(I-a2)、(I-a3)、(I-a4)或(I-a5)：



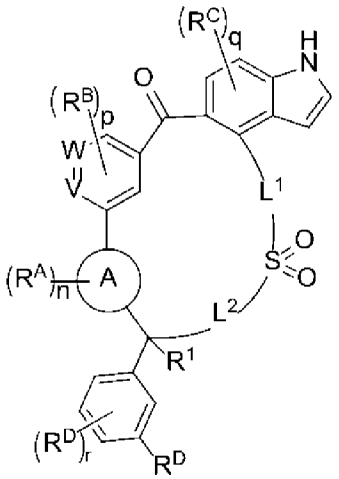
(I-a1)、



(I-a2)、

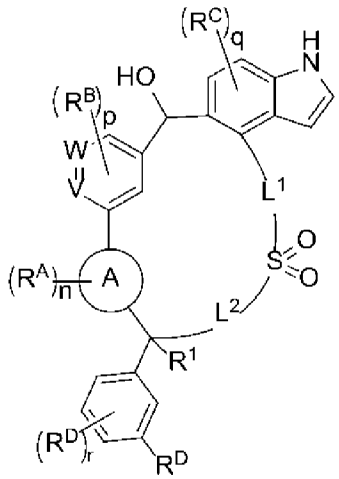


(I-a3)、



(I-a4)

或

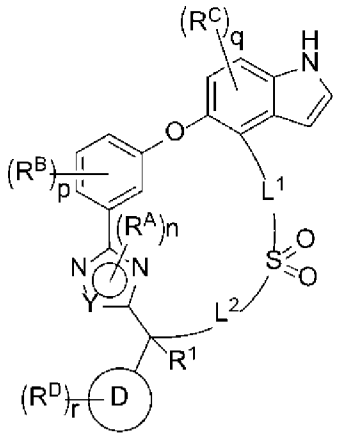


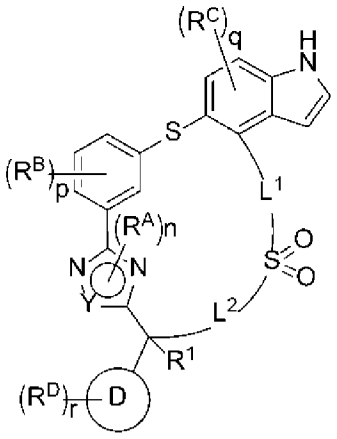
(I-a5)，

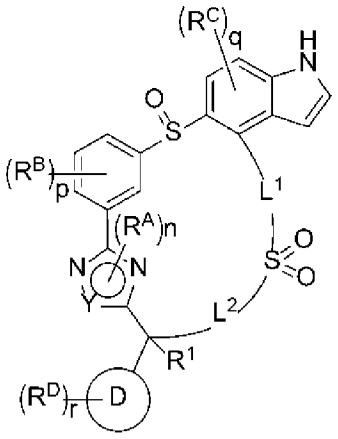
或其醫藥學上可接受之鹽。

其中環A、L^1、L^2、W、V、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

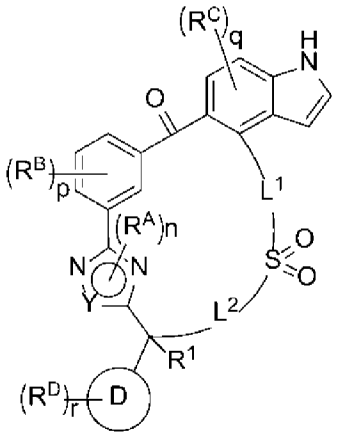
【0013】 在一些實施例中，化合物具有式(I-d1)、(I-d2)、(I-d3)、(I-d4)或(I-d5)

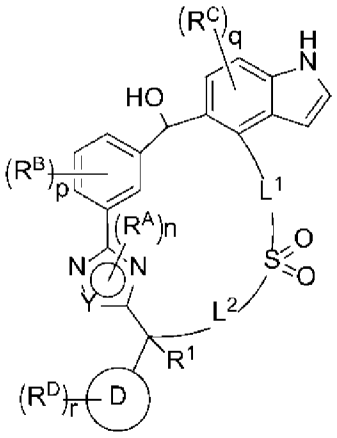






(I-d1) (I-d2) (I-d3)

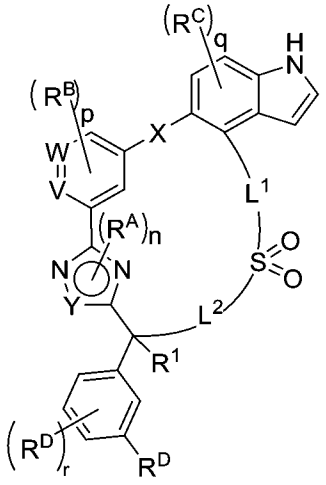




或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環D、L^1、L^2、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

【0014】 在一些實施例中，本揭露包括具有式(I-e)之化合物：

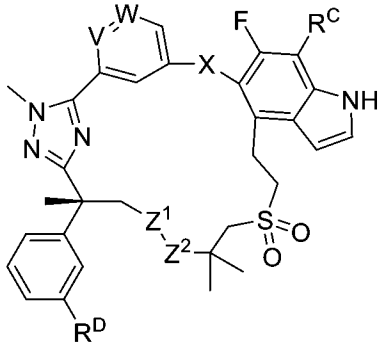


I-e，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中L^1、L^2、V、W、X、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

【0015】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-f化合物：

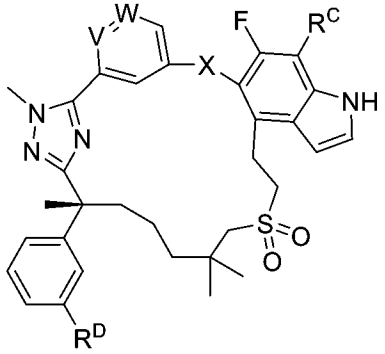


I-f，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中V、W、X、Z^1、Z^2、R^C及R^D在本文中定義。

【0016】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-g化合物：

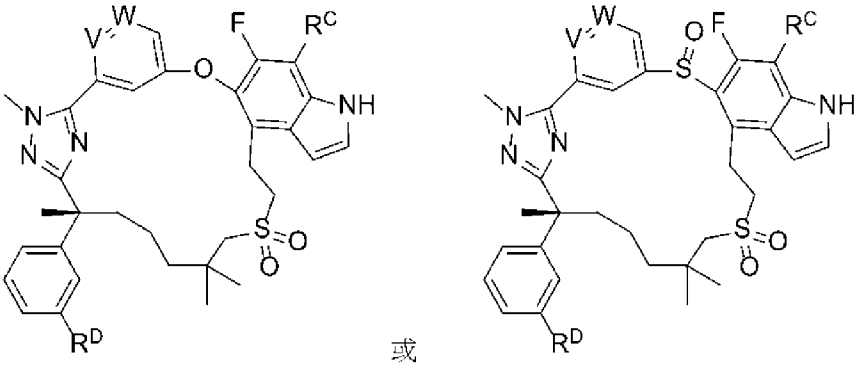


I-g，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中V、W、X、R^C及R^D在本文中定義。

【0017】 在一些實施例中，本揭露包括一種具有式(I-g1)或(I-g2)之化合物

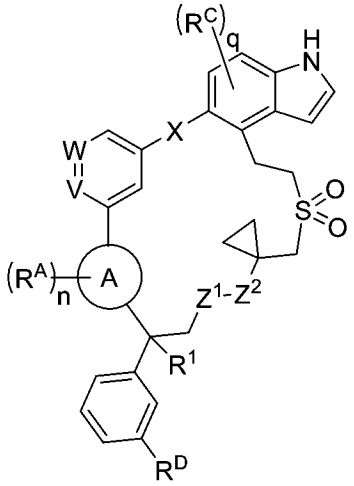


或

(I-g1)　　(I-g2)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中V、W、R^C及R^D在本文中定義。

【0018】　在一些實施例中，本揭露包括一種式I-h化合物：

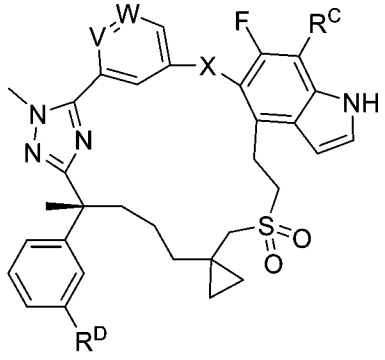


I-h，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環A、W、V、X、Z^1、Z^2、R^1、R^A、R^C、R^D、n及q在本文中定義。

【0019】　在一些實施例中，本揭露包括一種式I-i化合物：



I-i，

或其醫藥學上可接受之鹽，

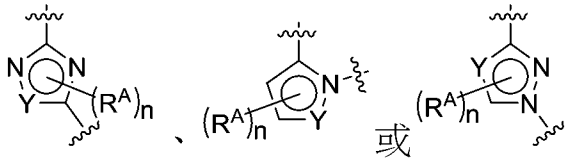
其中環A、V、W、X、R^1、R^C及R^D在本文中定義。

環A

【0020】 在一些實施例中，環A係包含1-4個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含1-3個選自由N及O組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含1個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含2個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含3個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。

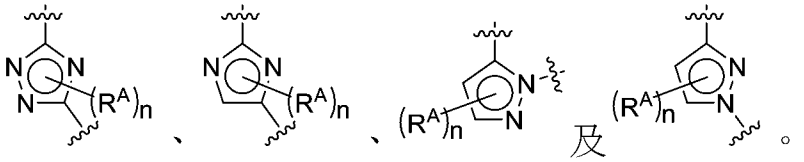
【0021】 在一些實施例中，環A選自由呋喃、吡咯、噻吩、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑及噻二唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由呋喃、吡咯、噻吩、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑及噻二唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由咪唑、吡唑及三唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由咪唑及三唑組成之群。

【0022】 在一些實施例中，環A係

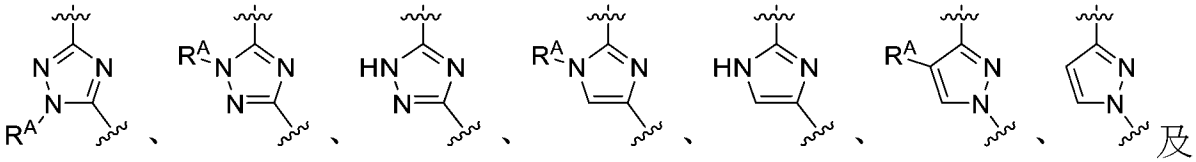


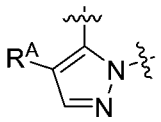
其中Y係C或N。

【0023】 在一些實施例中，環A選自由以下組成之群：



【0024】 在一些實施例中，環A選自由以下組成之群：

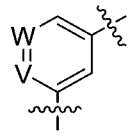




環B

【0025】 在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶或視情況經取代之吡啶酮。在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之吡啶基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之吡啶酮。。

【0026】 在一些實施例中，環B係



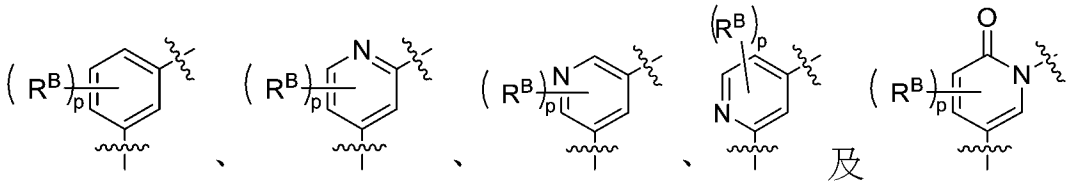
，

其中

W係-CH=、-C(R^B)=或-N=；且

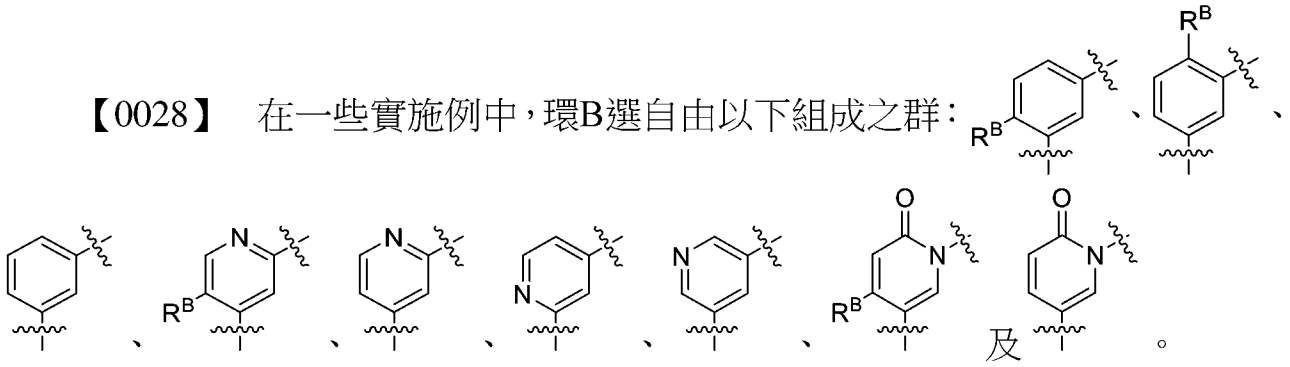
V係-CH=、-C(R^B)=或-N=。

【0027】 在一些實施例中，環B選自由以下組成之群：



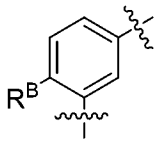
及 。

【0028】 在一些實施例中，環B選自由以下組成之群：



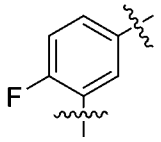
及 。

【0029】 在一些實施例中，環B係



。

【0030】 在一些實施例中，環B係

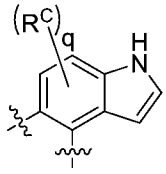


。

環C

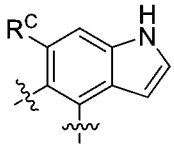
【0031】 在一些實施例中，環C係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-10員雜芳基。在一些實施例中，環C係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之9-10員雜芳基。在一些實施例中，環C選自由以下組成之群：視情況經取代之吲哚、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之6-氮雜吲哚及視情況經取代之7-氮雜吲哚。在一些實施例中，環C係視情況經取代之吲哚。

【0032】 在一些實施例中，環C係



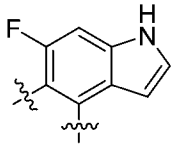
。

【0033】 在一些實施例中，環C係



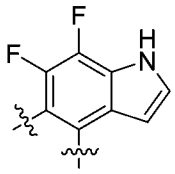
。

【0034】 在一些實施例中，環C係



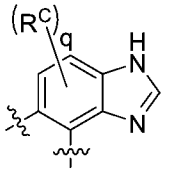
。

【0035】 在一些實施例中，環C係



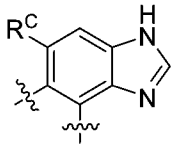
。

【0036】 在一些實施例中，環C係



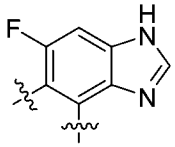
。

【0037】 在一些實施例中，環C係



。

【0038】 在一些實施例中，環C係

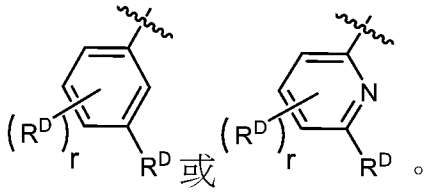


。

環D

【0039】 在一些實施例中，環D係視情況經取代之苯基或包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，環D係視情況經取代之苯基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環D係視情況經取代之吡啶。

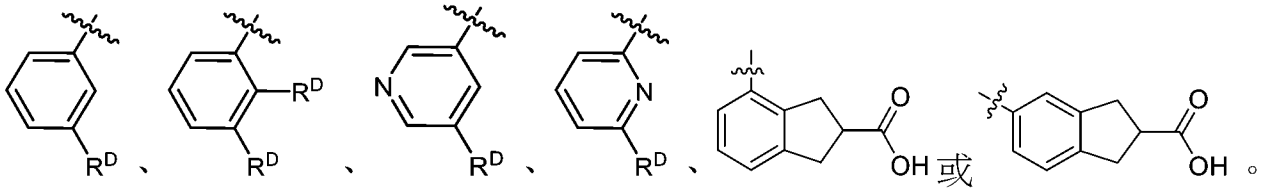
【0040】 在一些實施例中，環D係



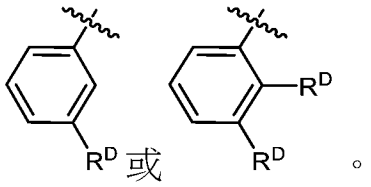
或

。

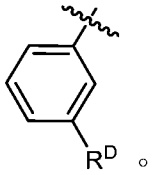
【0041】 在一些實施例中，環D係



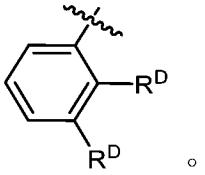
【0042】 在一些實施例中，環D係



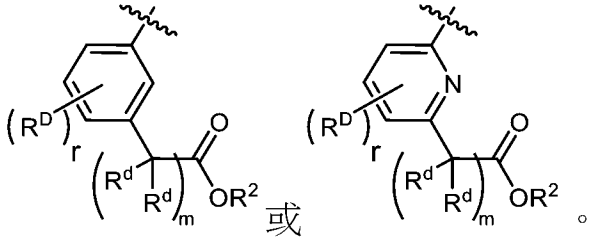
【0043】 在一些實施例中，環D係



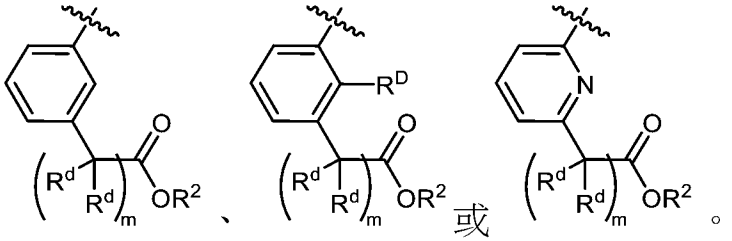
【0044】 在一些實施例中，環D係



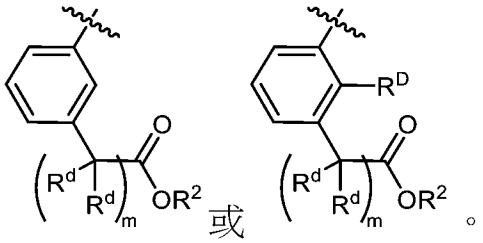
【0045】 在一些實施例中，環D係



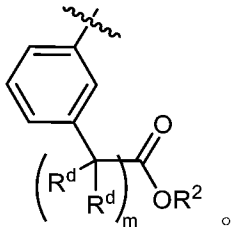
【0046】 在一些實施例中，環D係



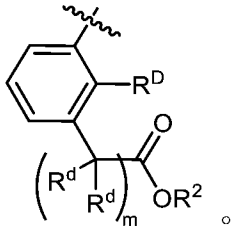
【0047】 在一些實施例中，環D係



【0048】 在一些實施例中，環D係



【0049】 在一些實施例中，環D係

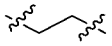


L^1及L^2

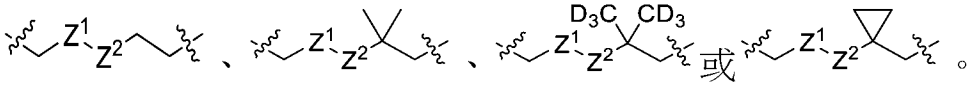
【0050】 在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-$C(CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-$S(O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-$S(O)_2$-、或視情況經取代之5-6員雜芳基替代，且L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-$C(CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-$S(O)_2$-、或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸

烷基鏈且L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代。在一些實施例中，L^1係經甲基之1-3個例子取代之C_{1-6}伸烷基鏈且L^2係C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^1係未經取代之C_2伸烷基鏈。在一些實施例中，L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

【0051】 在一些實施例中，L^1係

。

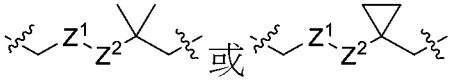
【0052】 在一些實施例中，L^2係

。

其中Z^1係-CH_2-、-CF_2-、-C(O)-或-O-；且

Z^2係-CH_2-、-CF_2-、-C(O)-或-O-。

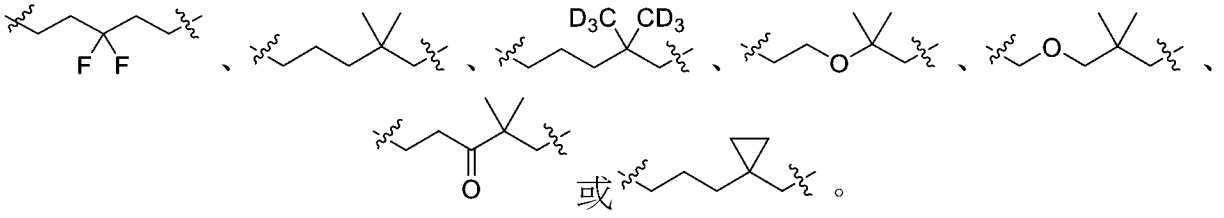
【0053】 在一些實施例中，L^2係

。

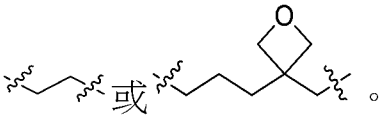
其中Z^1係-CH_2-或-O-；且

Z^2係-CH_2-或-O-。

【0054】 在一些實施例中，L^2係

。

【0055】 在一些實施例中，L^2係

。

【0056】 在一些實施例中，Z^1係-CH_2-，且Z^2係-O-。在一些實施例中，Z^1係-O-，且Z^1係-CH_2-。

R^A

【0057】 在一些實施例中，各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3。在一些實施例中，各R^A獨立地選自氰基及視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，各R^A獨立地選自氰基及視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，各R^A獨立地係視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，R^A係甲基。

R^B

【0058】 在一些實施例中，各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，各R^B獨立地選自鹵素及氰基。在一些實施例中，各R^B獨立地選自由鹵素及視情況經取代之C_1-C_3烷基組成之群。在一些實施例中，各R^B獨立地選自鹵素。在一些實施例中，R^B係氟基。

R^C

【0059】 在一些實施例中，各R^C獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，各R^C獨立地選自鹵素、氰基及視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，各R^C獨立地選自鹵素。在一些實施例中，R^C係氟基。

R^D

【0060】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例

子取代；

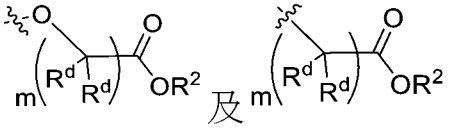
其中R^D之兩個例子可一起形成視情況經取代之5-7員碳環、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

【0061】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、$-C(O)N(R^2)_2$、$-C(O)OR^2$、$-OR^2$、$-N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代。

【0062】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、$-C(O)N(R^2)_2$、$-C(O)OR^2$、$-OR^2$、$-N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基。

【0063】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2及視情況經取代之C_1-C_6脂族組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2及視情況經取代之C_1-C_6脂族組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2、視情況經取代之C_1-C_3烷基及視情況經取代之C_2-C_3烯基組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由OR^2、視情況經取代之C_1-C_3烷基及視情況經取代之C_2-C_3烯基組成之群。

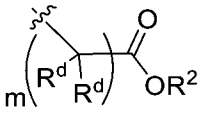
【0064】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自鹵素、$-C(R^d)_2OR^2$、



其中

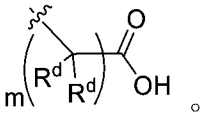
各R^d獨立地選自由氫、視情況經取代之甲基、-OH、-OMe或$-CD_3$組成之群，其中，兩個例子R^d可與它們附接之原子形成環丙基環；且m係0、1、2或3。

【0065】 在一些實施例中，r係1且R^D係-$C(R^d)_2OR^2$或



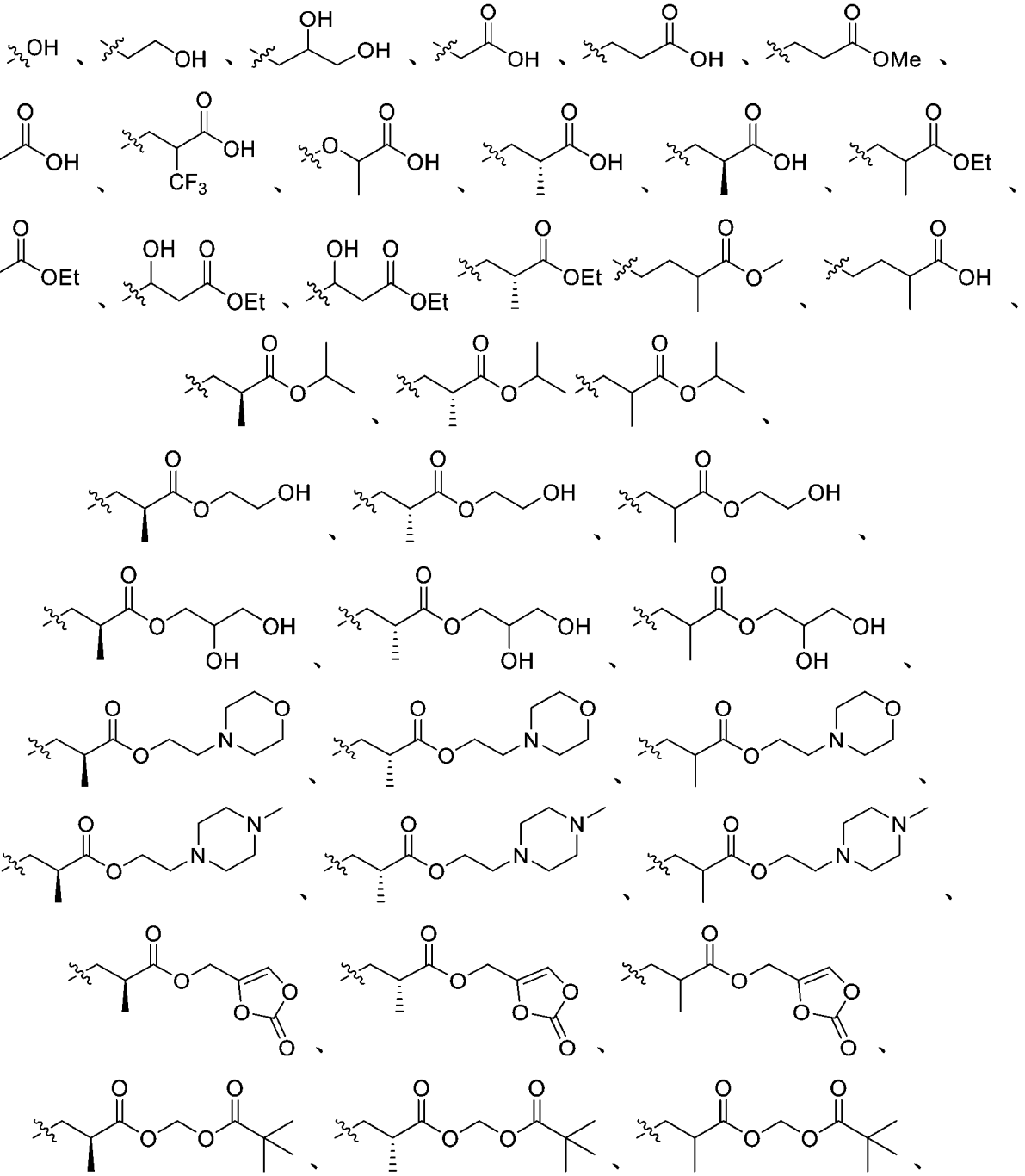
。

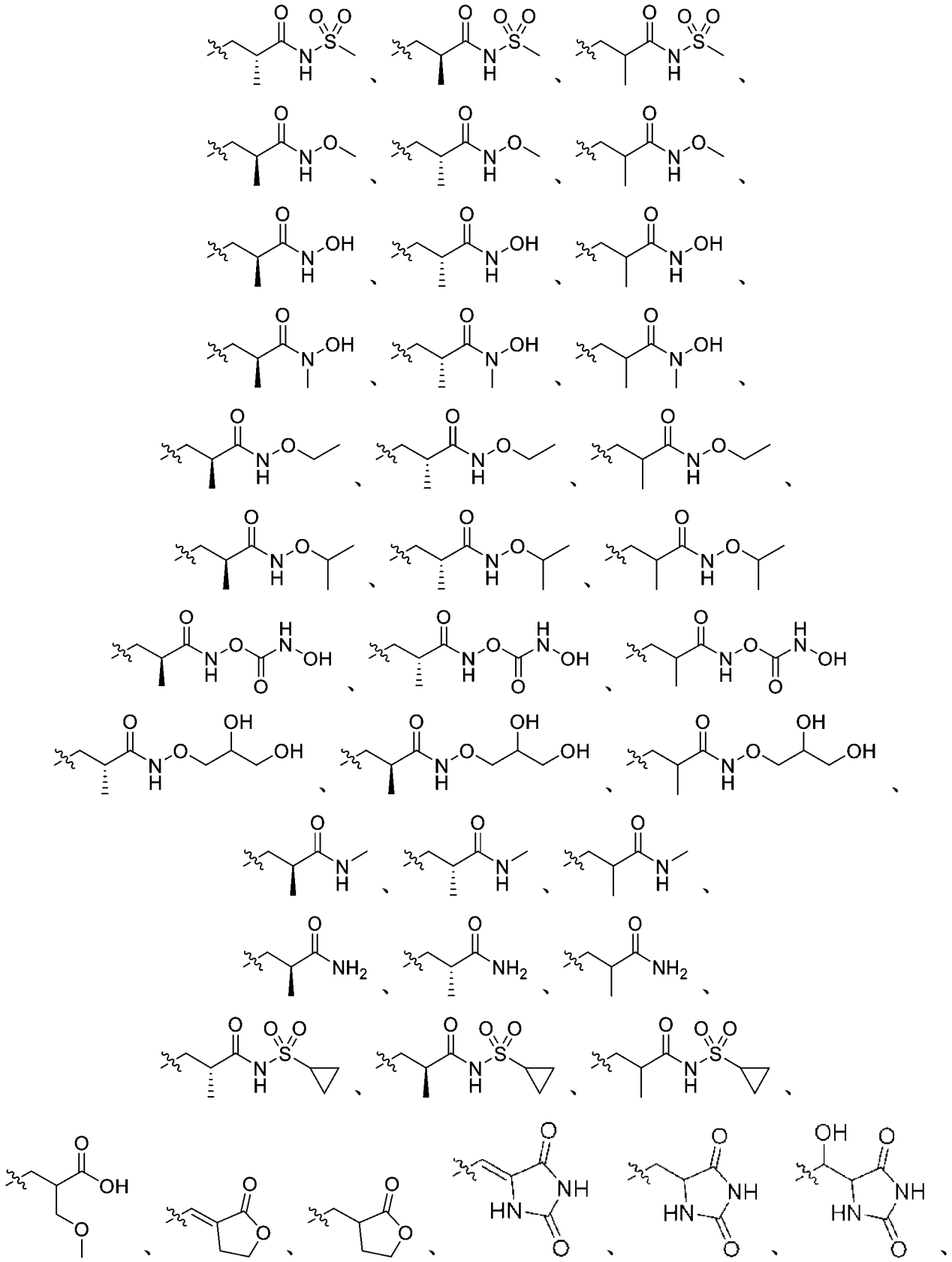
【0066】 在一些實施例中，r係1且R^D係-$C(R^d)_2OH$或

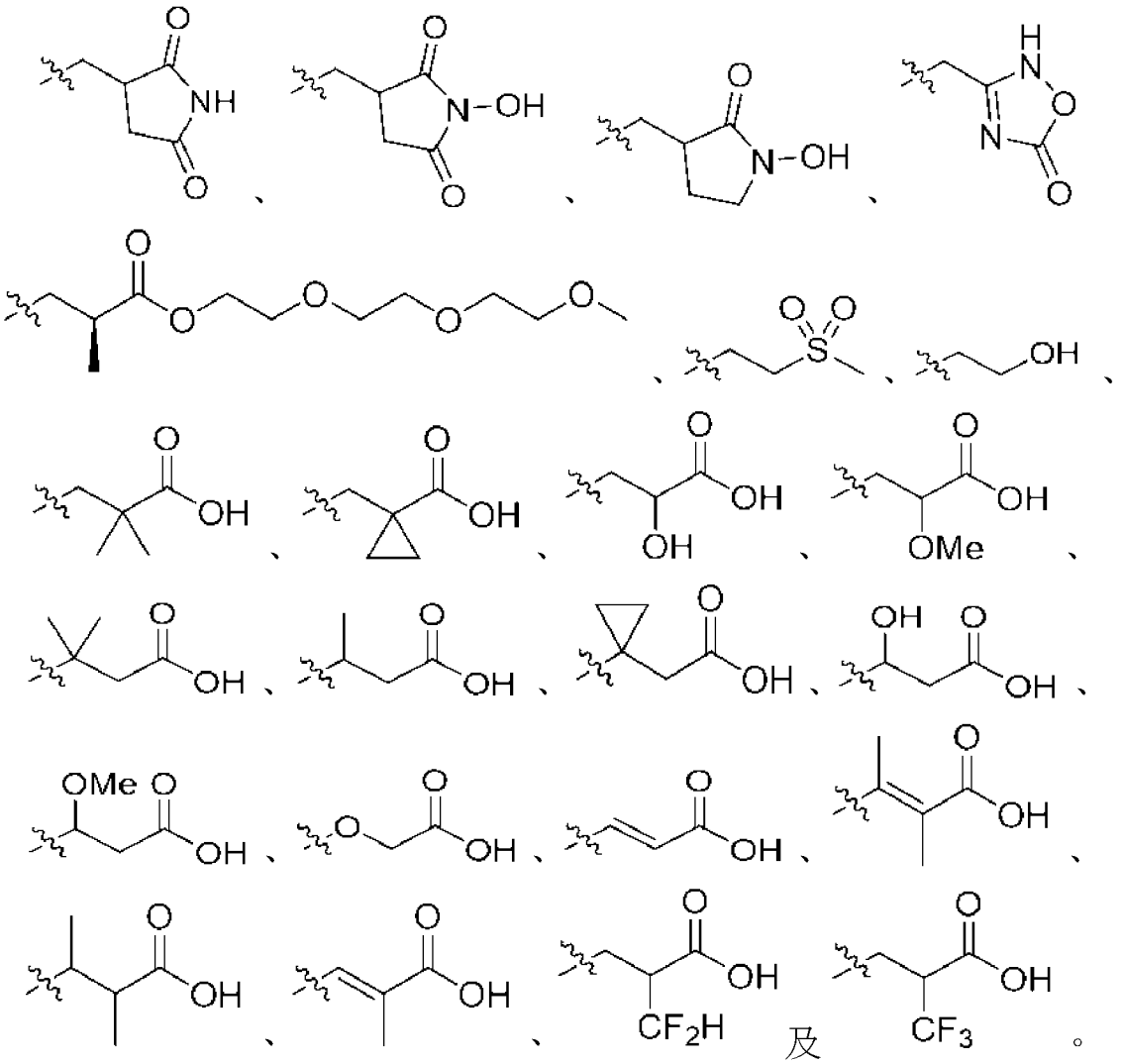


。

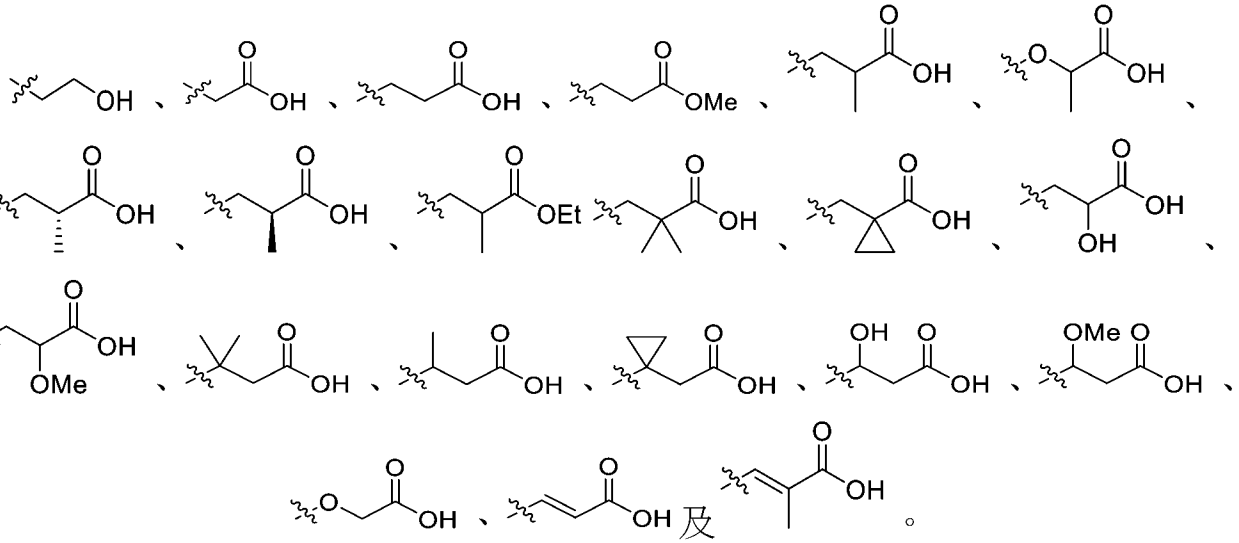
【0067】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：



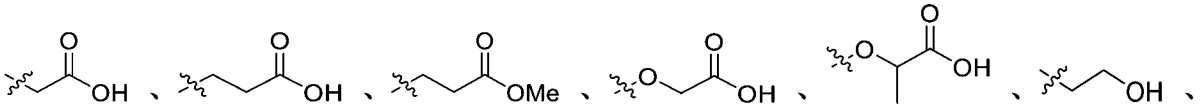


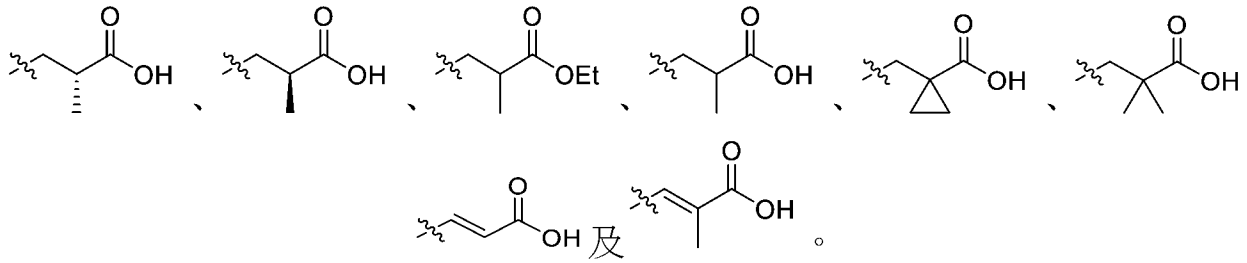


【0068】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：

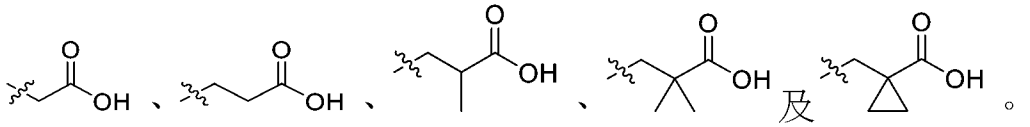


【0069】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：

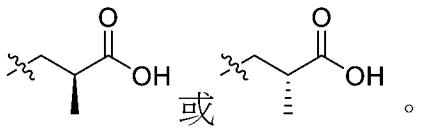




【0070】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：



【0071】 在一些實施例中，R^D係



R^1

【0072】 在一些實施例中，R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族、包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的3-6員雜環基及-CD_3。在一些實施例中，R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族及-CD_3。在一些實施例中，R^1選自由氫、氰基及視情況經取代之C_1-C_3脂族組成之群。在一些實施例中，R^1選自由氫、氰基、視情況經取代之甲基及-CD_3組成之群。在一些實施例中，R^1係視情況經取代之甲基。在一些實施例中，R^1係-CH_3。在一些實施例中，R^1係氫。在一些實施例中，R^1係氰基。在一些實施例中，R^1係-CD_3。在一些實施例中，R^1係-$CH_2NHCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^1係CH_2NH_2。

R^2

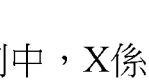
【0073】 在一些實施例中，各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、-$S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經

取代之甲基。在一些實施例中，R^2係視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，R^2係氫。在一些實施例中，各R^2獨立地係視情況經取代之甲基或視情況經取代之乙基。在一些實施例中，各R^2獨立地係視情況經取代之甲基。

R^d

【0074】 在一些實施例中，各R^d獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基。在一些實施例中，各R^d獨立地選自由氫、視情況經取代之C_{1-3}烷基、-OH、-OMe或-CD_3組成之群，其中，兩個例子R^d可與它們附接之原子形成環丙基環。在一些實施例中，各R^d獨立地選自由氫、甲基、-CF_3、-CF_2H或-CFH_2組成之群。在一些實施例中，各R^d獨立地選自氫及甲基。在一些實施例中，R^d係氫。

X

【0075】 在一些實施例中，X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-N(R^2)-。在一些實施例中，X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-SO-、-CO-、-C(OH)H-及-SO_2-。在一些實施例中，X係-O-。在一些實施例中，X係-S-。在一些實施例中，X係-CH_2-。在一些實施例中，X係-SO-。在一些實施例中，X係-CO-。在一些實施例中，X係-C(OH)H-。在一些實施例中，X係-SO_2-。在一些實施例中，X係或。在一些實施例中，X係。在一些實施例中，X係。

m、n、p、q及r

【0076】 在一些實施例中，m係0、1、2或3。在一些實施例中，m係1、2或3。在一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。在一些實施例中，m係3。

【0077】 在一些實施例中，n係0、1、2或3。在一些實施例中，n係1、2或3。在一些實施例中，n係0。在一些實施例中，n係1。在一些實施例中，n係2。在一些實施例中，n係3。

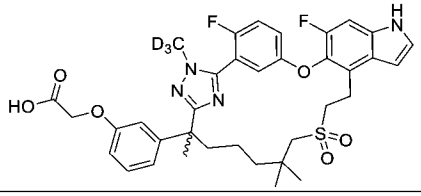
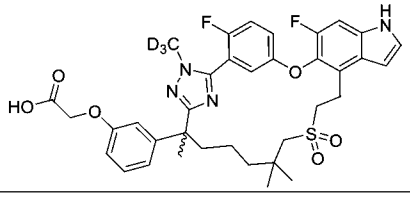
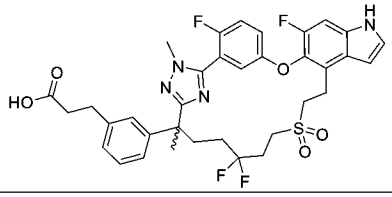
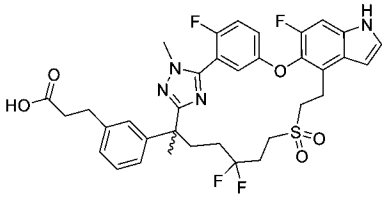
【0078】 在一些實施例中，p係0、1、2、3或4。在一些實施例中，p係1、2、3或4。在一些實施例中，p係0。在一些實施例中，p係1。在一些實施例中，p係2。在一些實施例中，p係3。在一些實施例中，p係4。

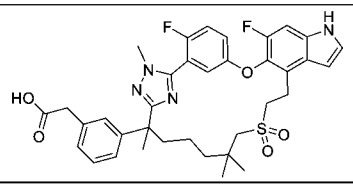
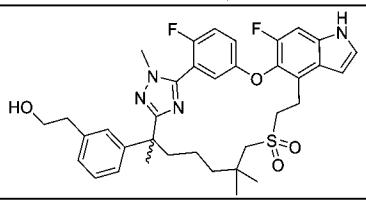
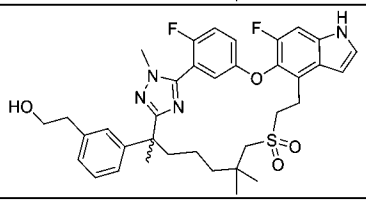
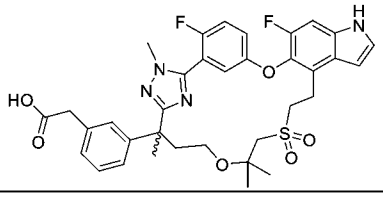
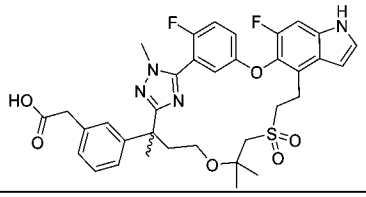
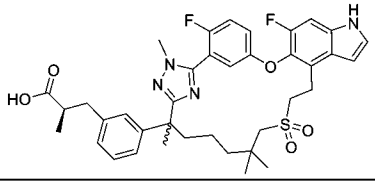
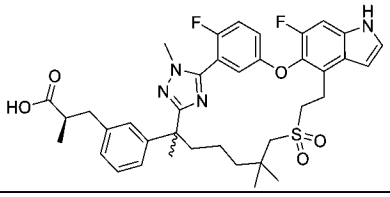
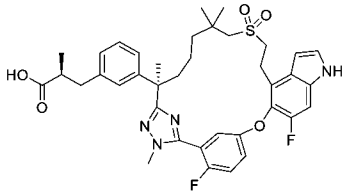
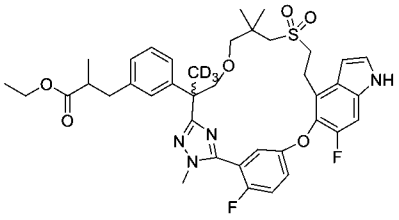
【0079】 在一些實施例中，q係0、1或2。在一些實施例中，q係1或2。在一些實施例中，q係0。在一些實施例中，q係1。在一些實施例中，q係2。

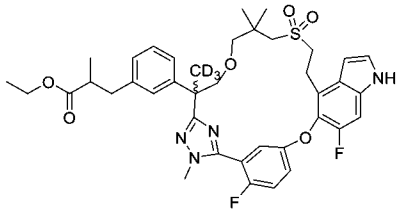
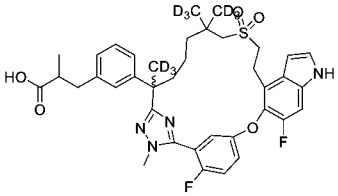
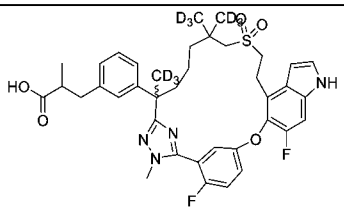
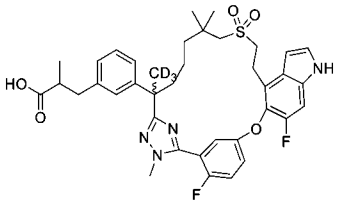
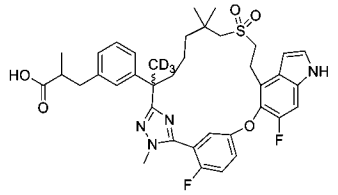
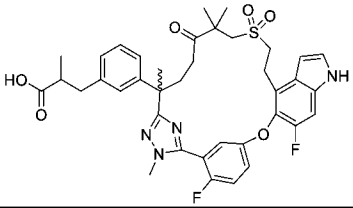
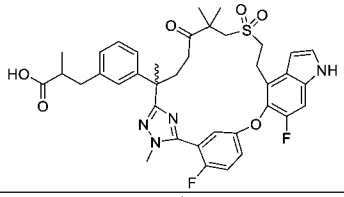
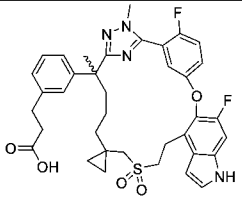
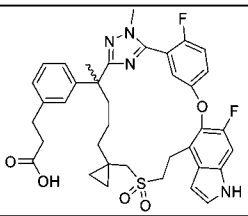
【0080】 在一些實施例中，r係0、1、2、3、4或5。在一些實施例中，r係1、2、3或4。在一些實施例中，r係0。在一些實施例中，r係1。在一些實施例中，r係2。在一些實施例中，r係3。在一些實施例中，r係4。在一些實施例中，r係5。

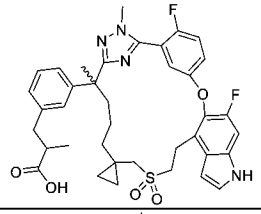
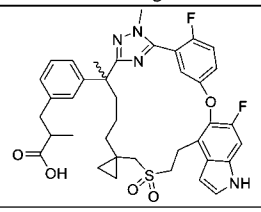
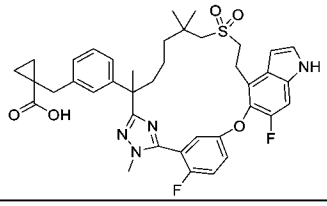
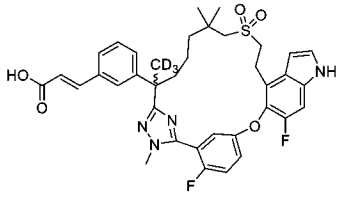
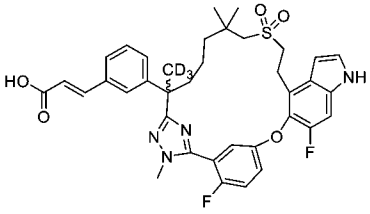
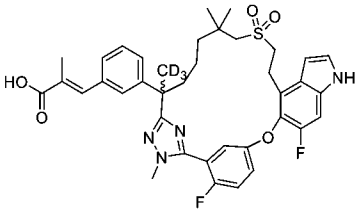
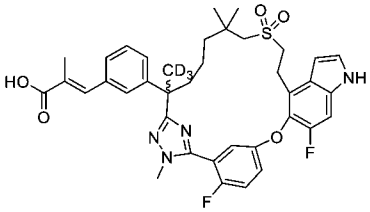
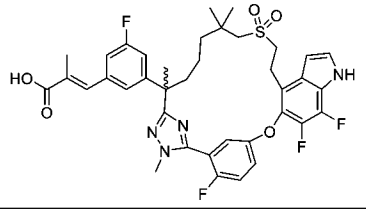
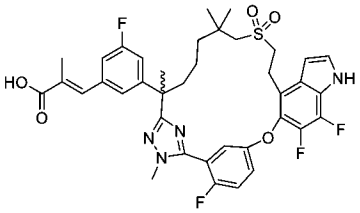
【0081】 在一些實施例中，本揭露包括表1中列出之化合物。

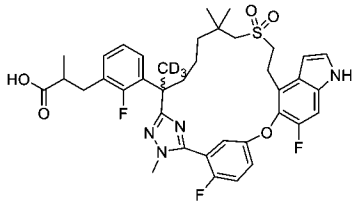
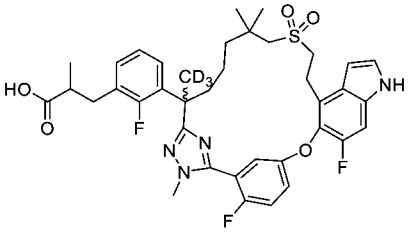
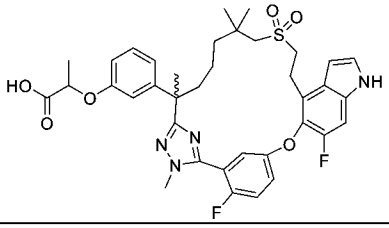
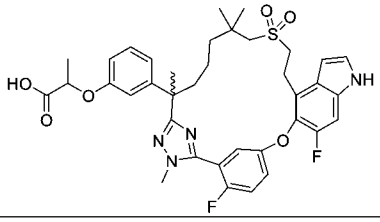
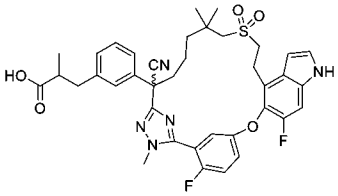
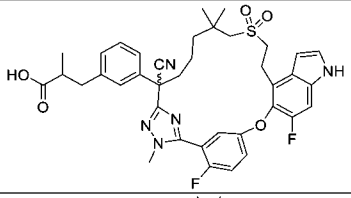
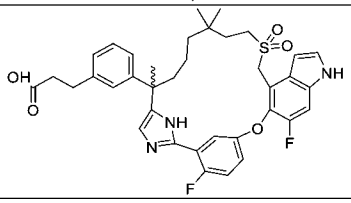
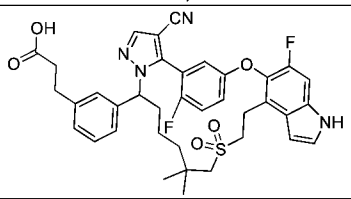
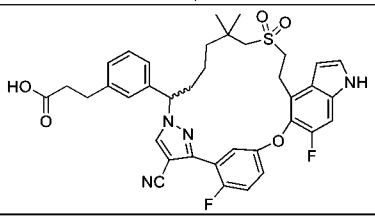
表1

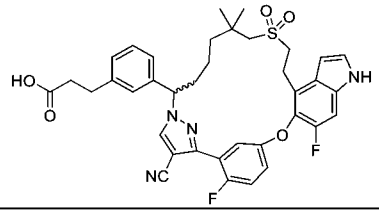
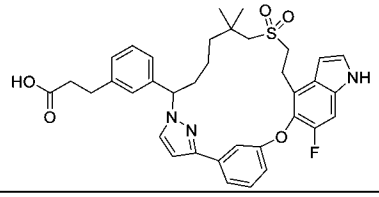
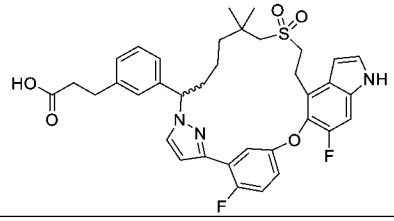
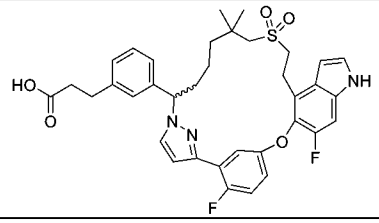
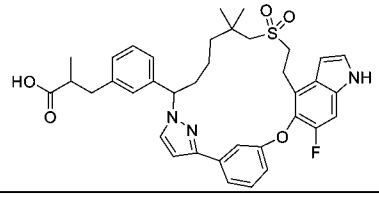
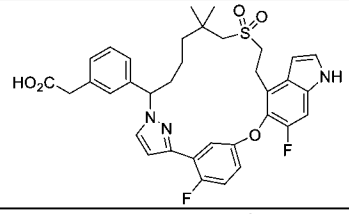
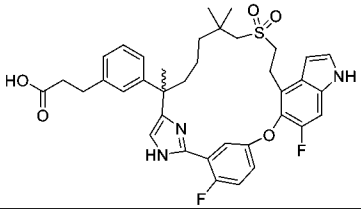
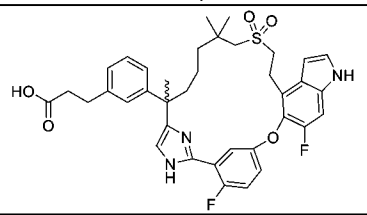
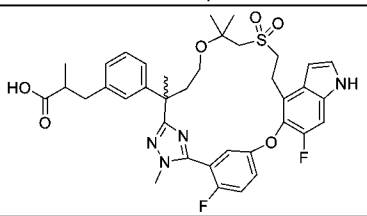
化合物編號	結構
1A	
1B	
2A	
2B	

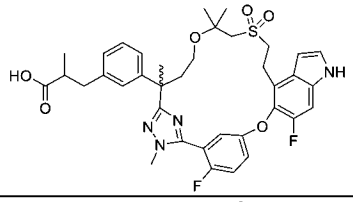
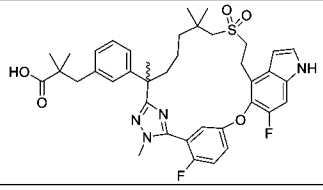
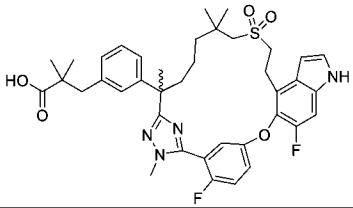
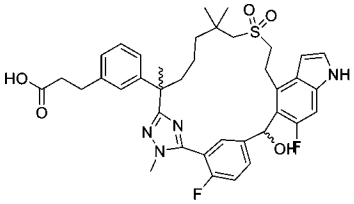
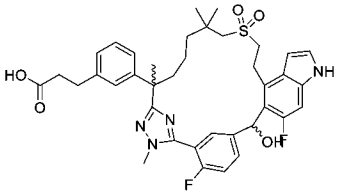
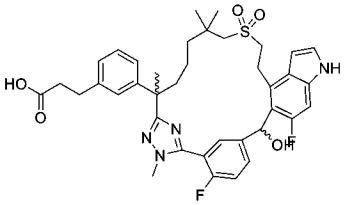
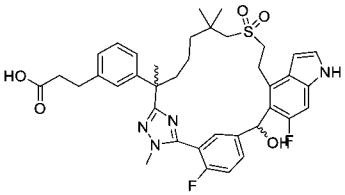
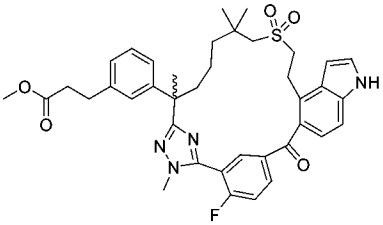
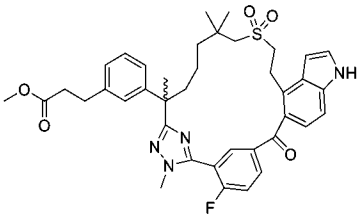
3	
4A	
4B	
5A	
5B	
6A	
6B	
7	
8A	

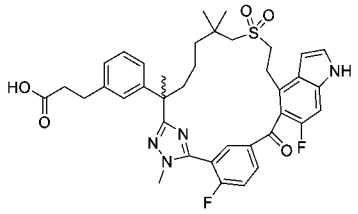
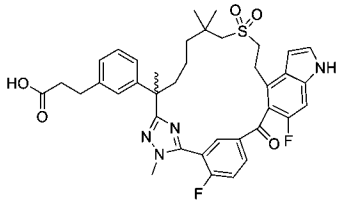
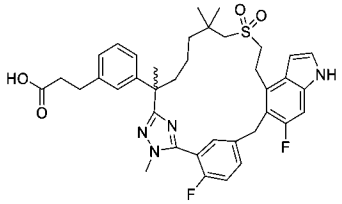
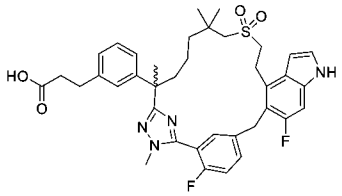
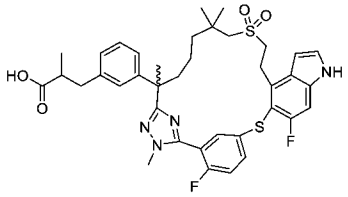
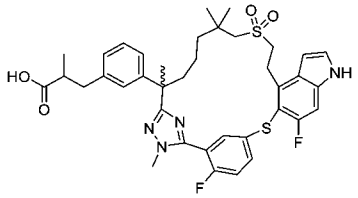
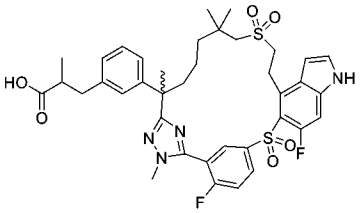
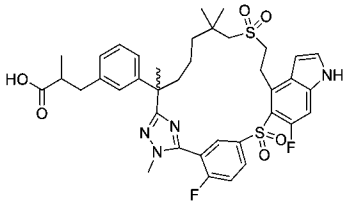
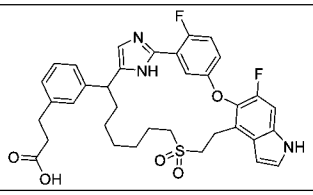
8B	
9A	
9B	
10A	
10B	
11A	
11B	
12A	
12B	

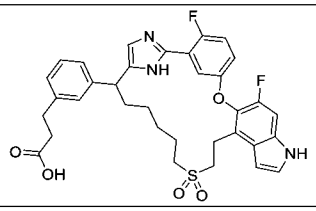
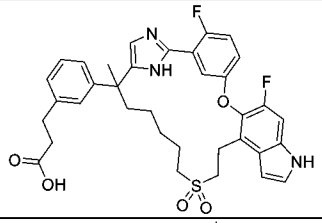
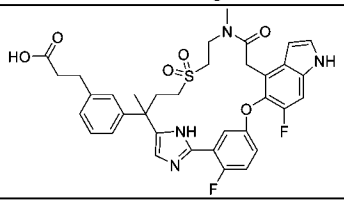
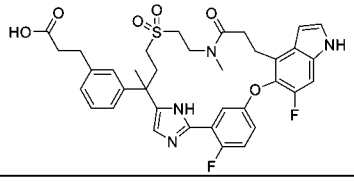
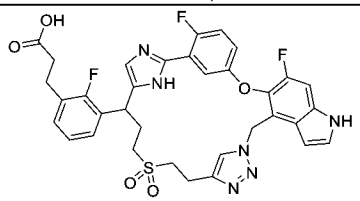
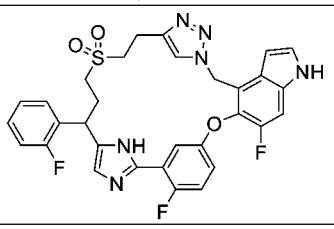
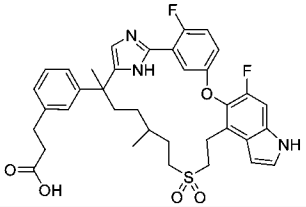
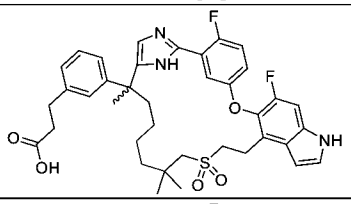
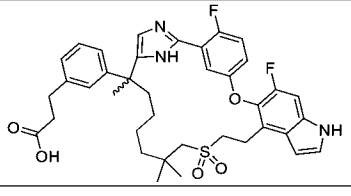
13A	
13B	
14	
15A	
15B	
16A	
16B	
17A	
17B	

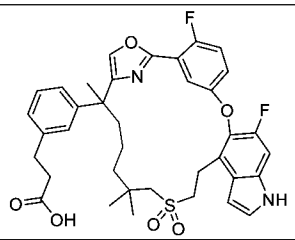
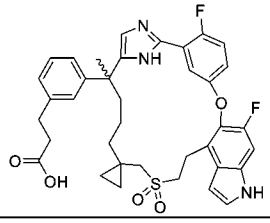
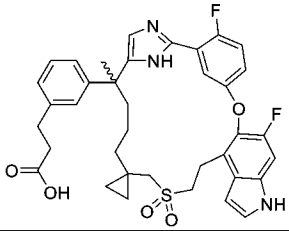
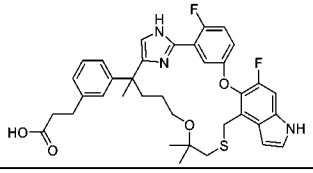
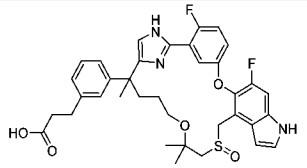
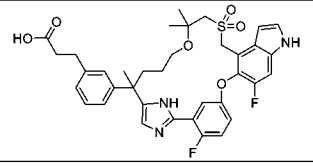
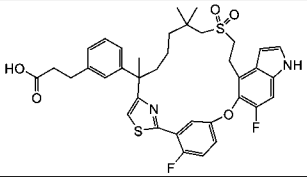
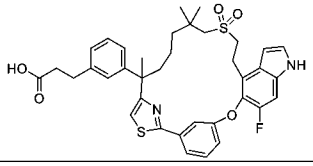
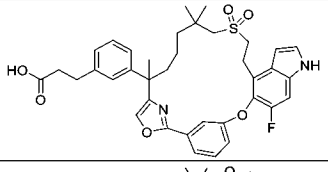
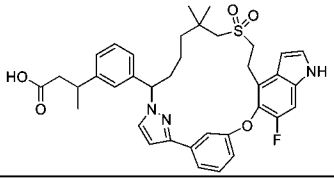
18A	
18B	
19A	
19B	
20A	
20B	
21	
22A	
22B	

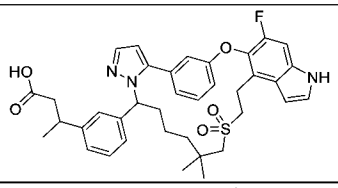
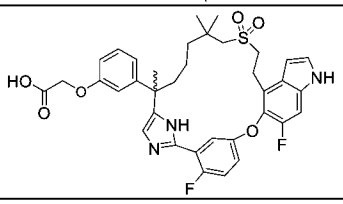
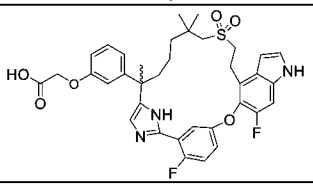
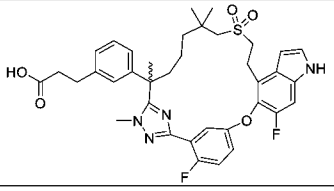
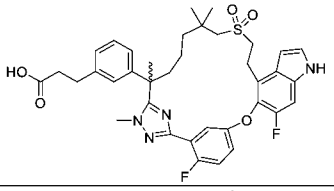
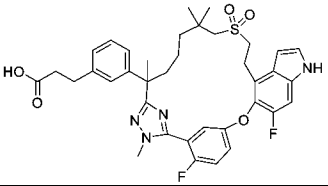
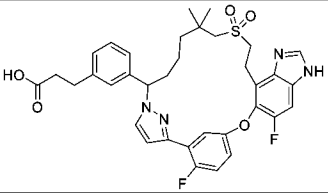
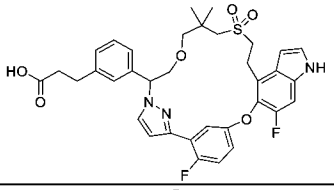
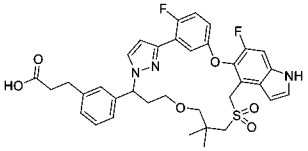
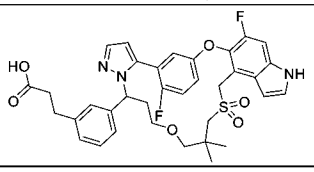
22C	
23	
24A	
24B	
25	
26	
27A	
27B	
28A	

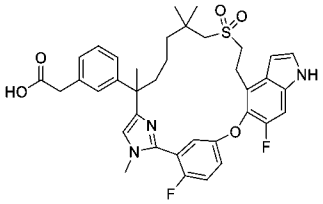
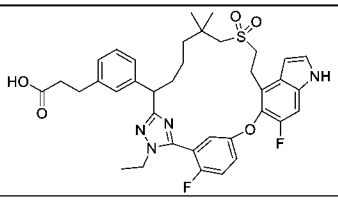
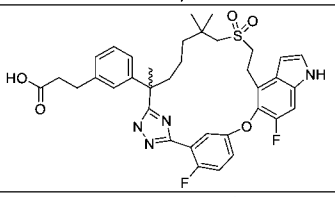
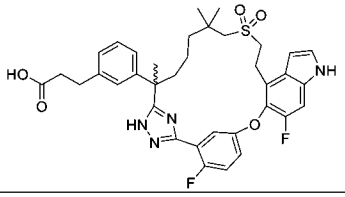
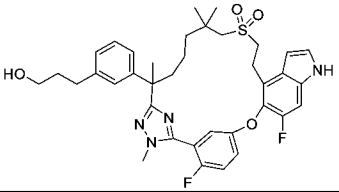
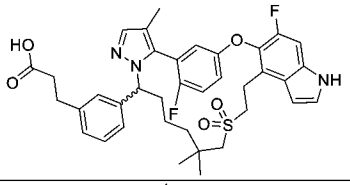
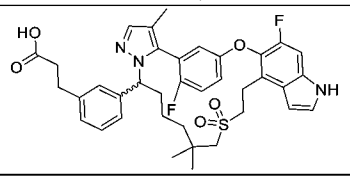
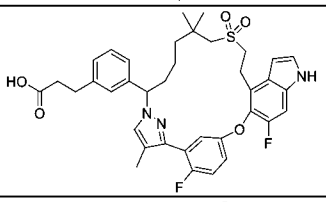
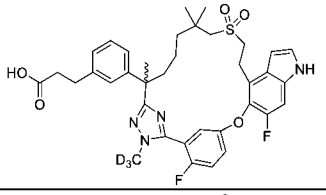
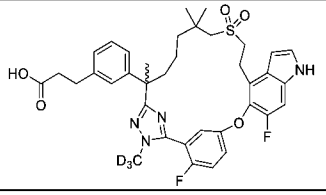
28B	
29A	
29B	
30A	
30B	
30C	
30D	
31A	
31B	

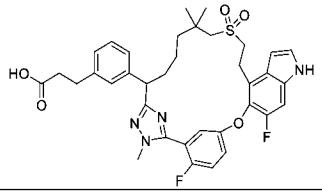
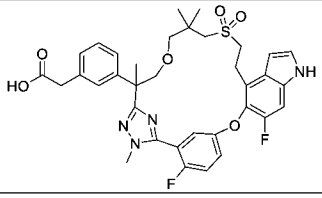
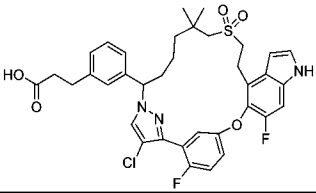
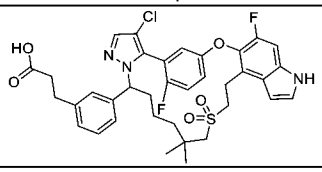
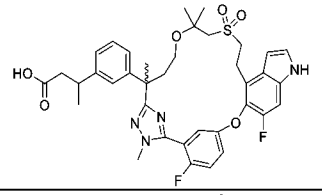
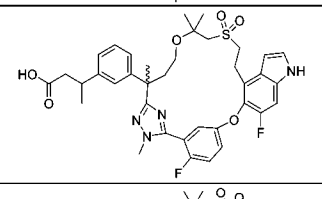
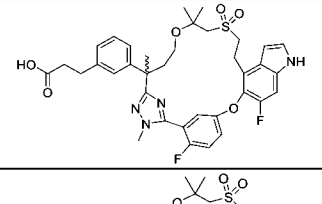
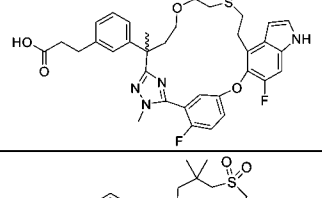
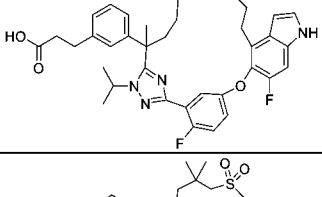
31C	
31D	
32A	
32B	
33A	
33B	
34A	
34B	
35	

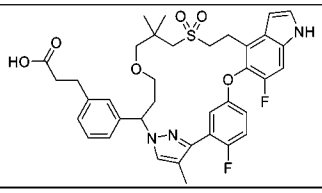
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43A	
43B	

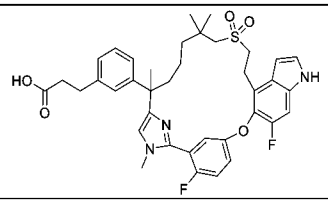
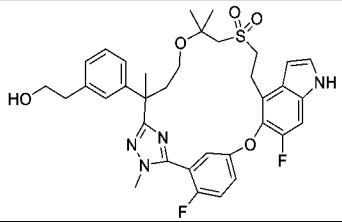
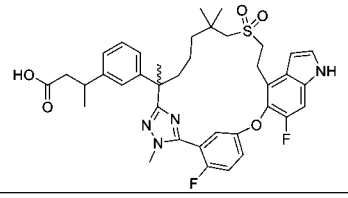
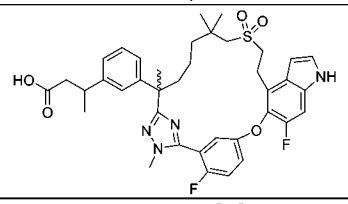
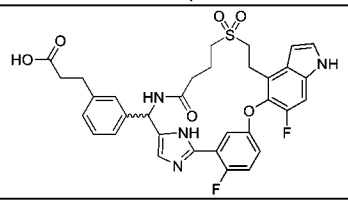
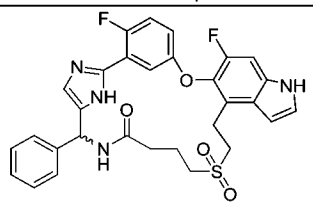
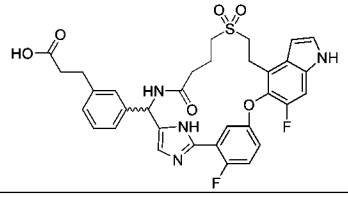
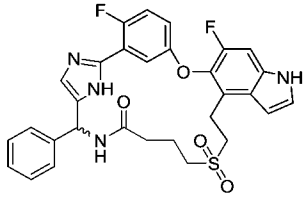
44	
45A	
45B	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

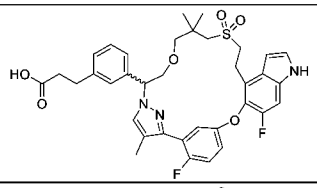
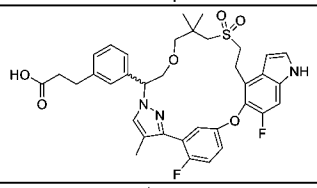
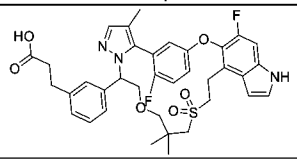
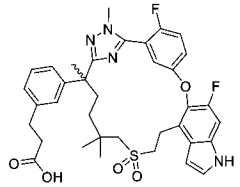
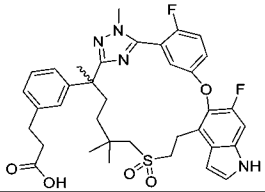
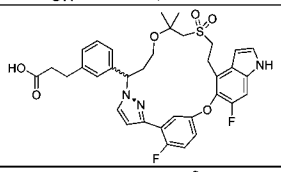
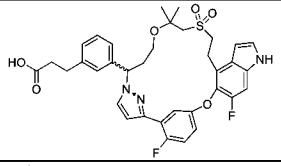
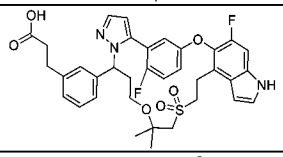
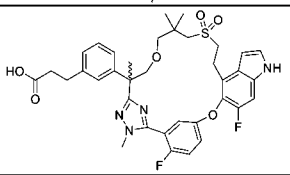
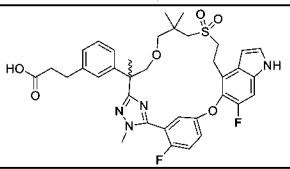
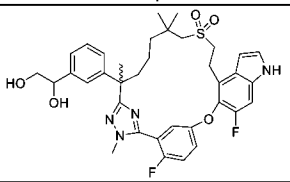
53	
54A	
54B	
55A	
55B	
56	
57	
58	
59	
60	

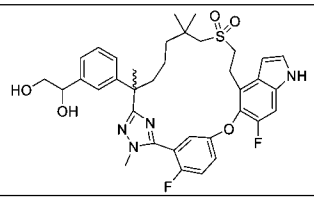
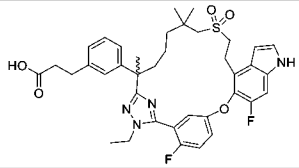
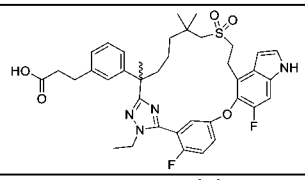
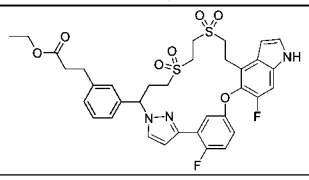
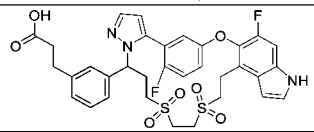
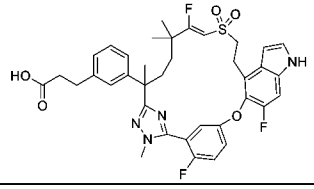
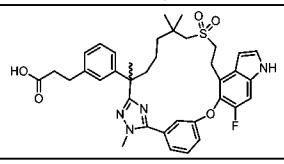
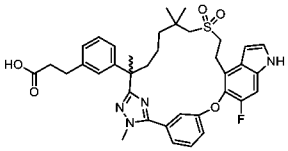
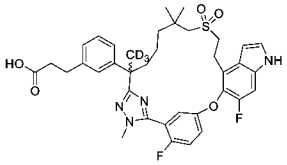
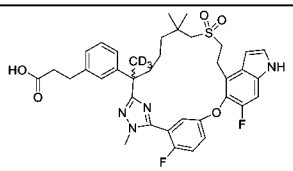
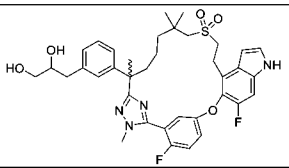
61	
62	
63A	
63B	
64	
65A	
65B	
66	
67A	
67B	

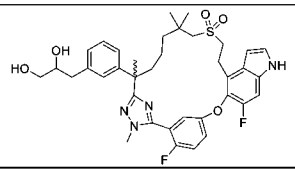
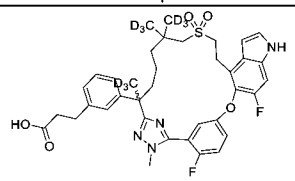
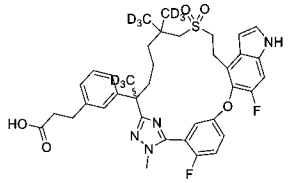
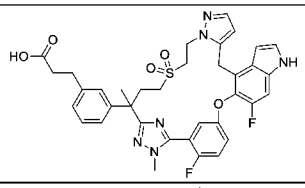
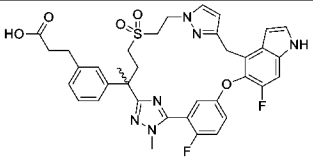
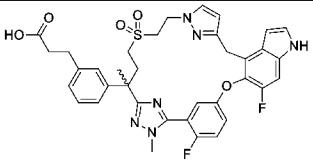
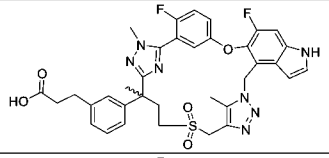
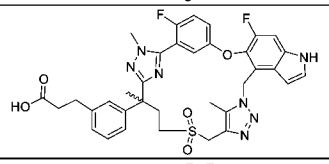
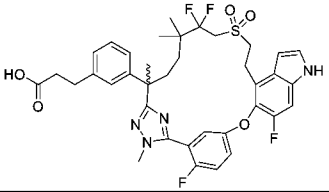
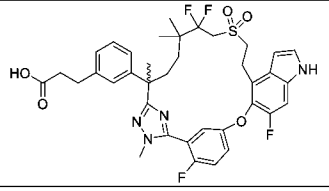
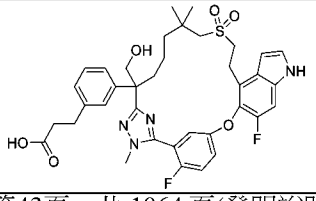
68	
69	
70	
71	
72A	
73A	
73B	
74	
75	

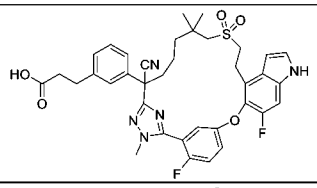
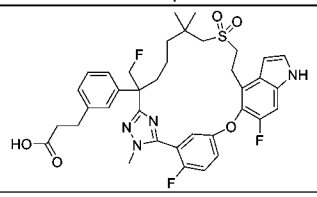
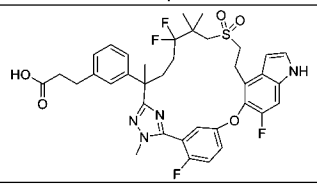
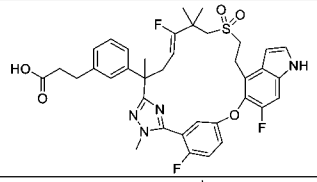
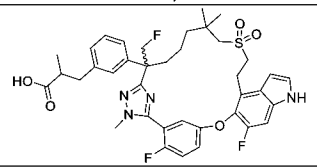
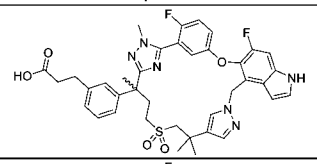
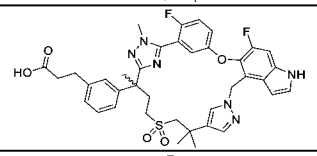
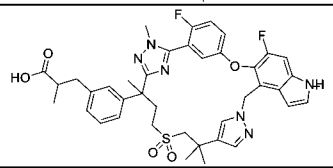
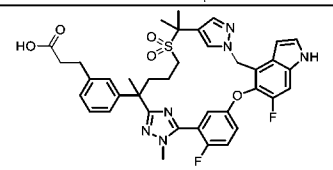
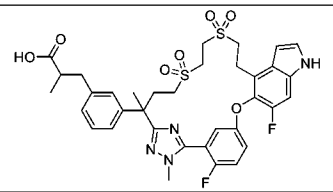
76	

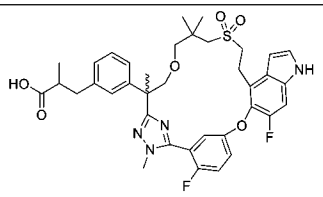
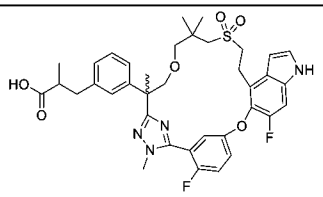
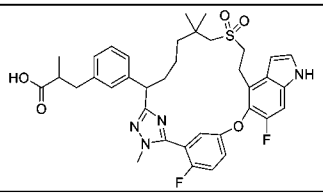
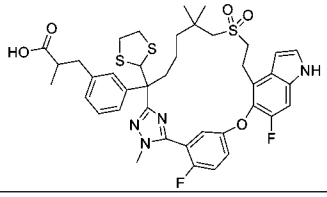
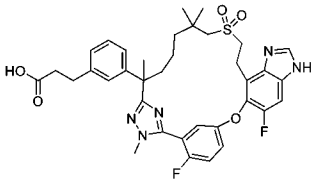
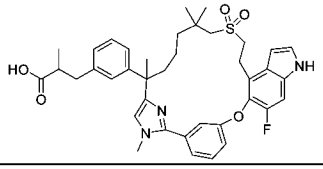
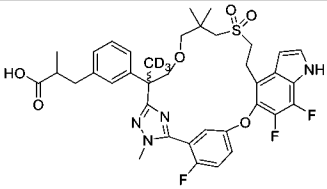
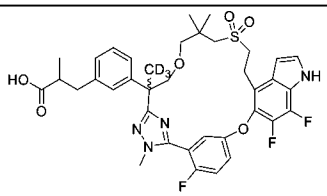
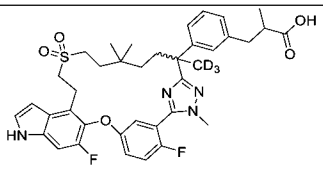
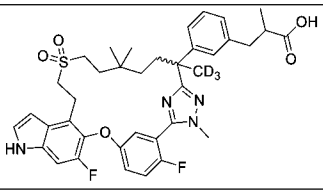
77	
78	
79A	
79B	
80	
81	
82	
83	

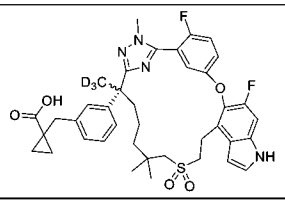
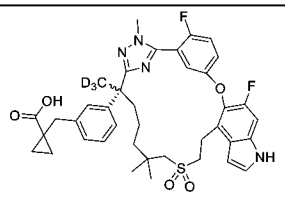
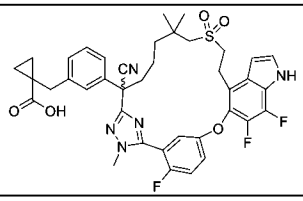
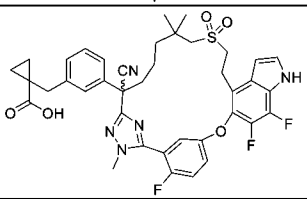
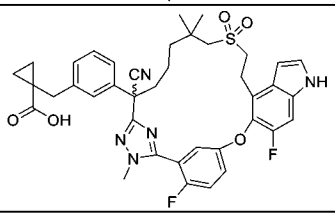
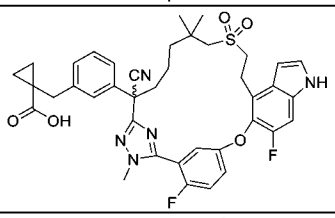
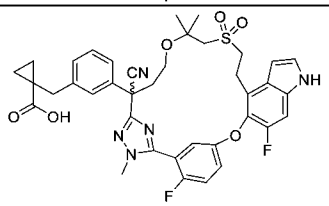
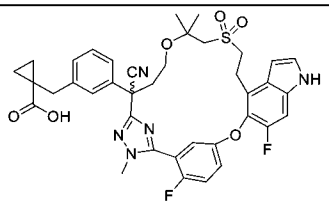
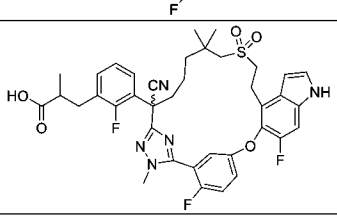
84A	
84B	
85	
86A	
86B	
87A	
87B	
88	
89A	
89B	
90A	

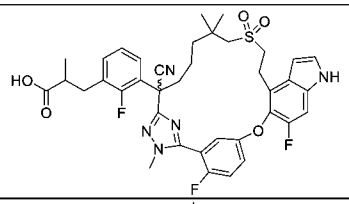
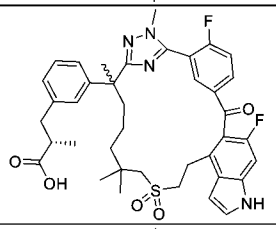
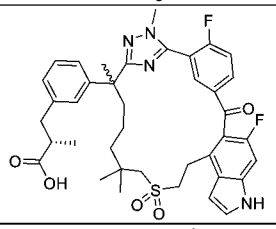
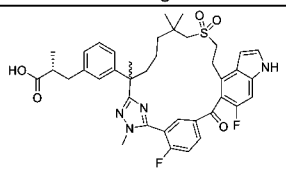
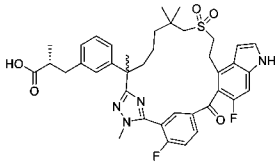
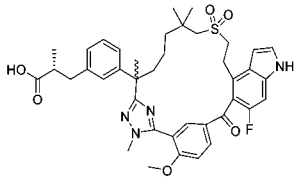
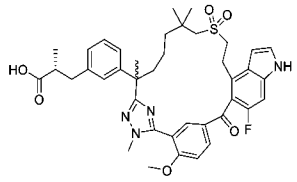
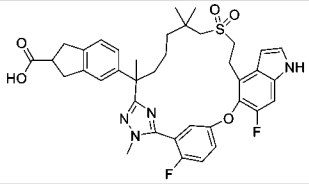
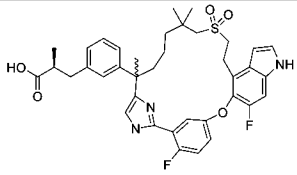
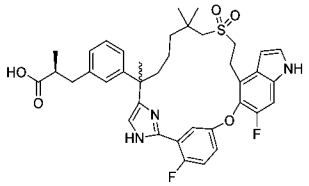
90B	
91A	
91B	
92	
93	
94	
95A	
95B	
96A	
96B	
97A	

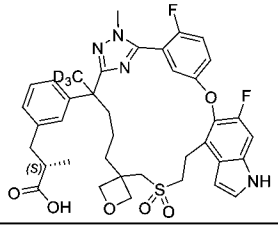
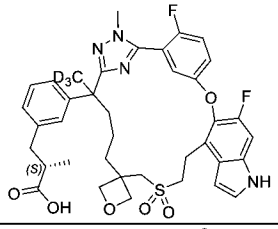
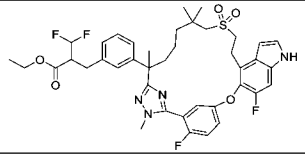
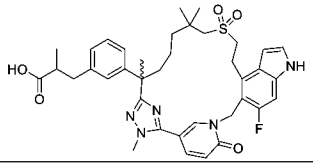
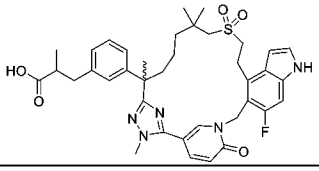
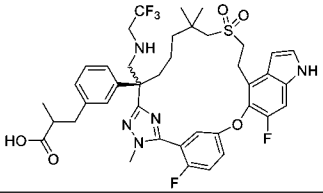
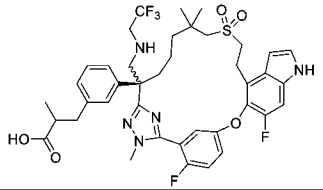
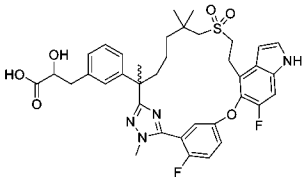
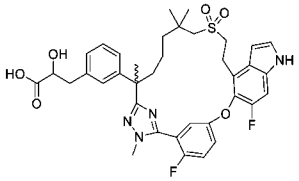
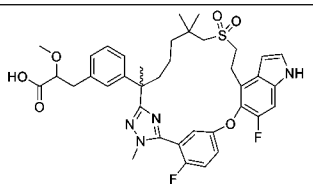
97B	
98A	
98B	
99	
100A	
100B	
101A	
101B	
102A	
102B	
103	

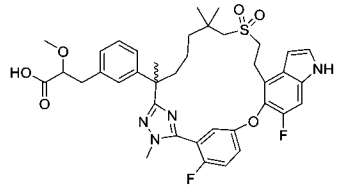
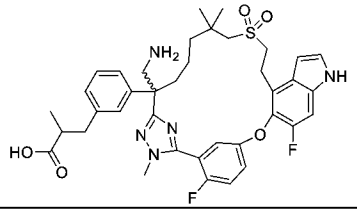
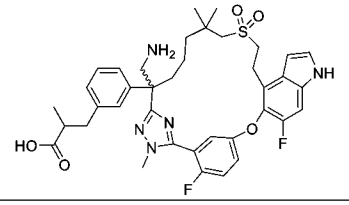
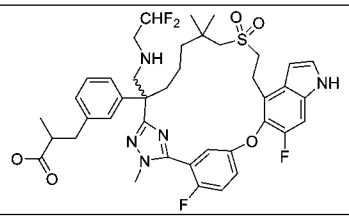
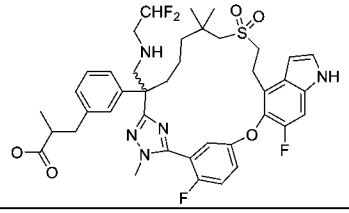
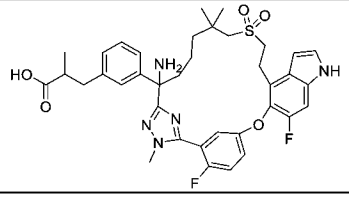
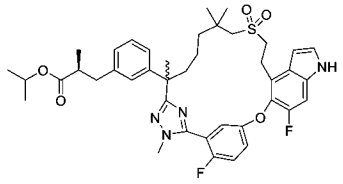
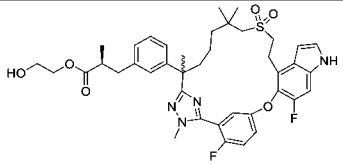
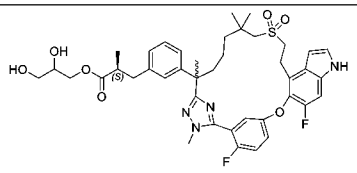
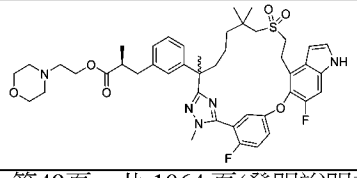
104	
105	
106	
107	
108A	
109A	
109B	
110	
111	
112	

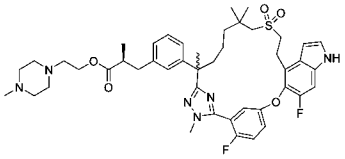
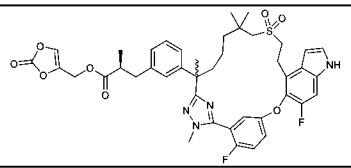
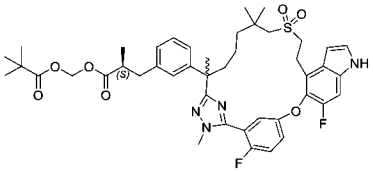
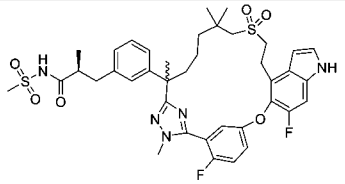
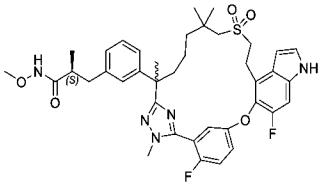
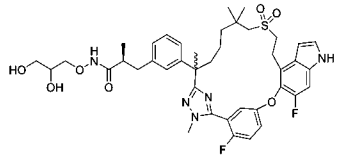
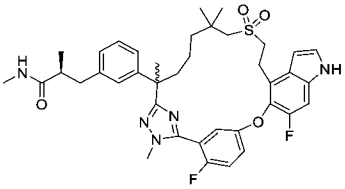
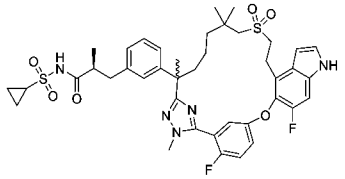
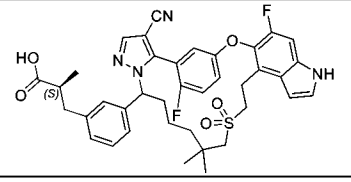
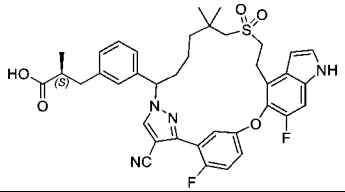
113A	
113B	
114	
115	
116	
117	
118A	
118B	
119A	
119B	

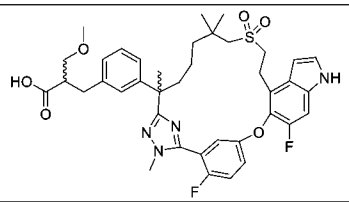
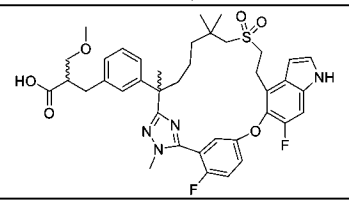
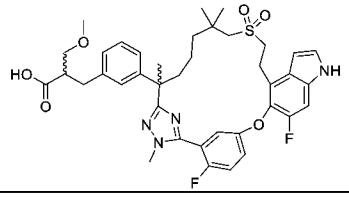
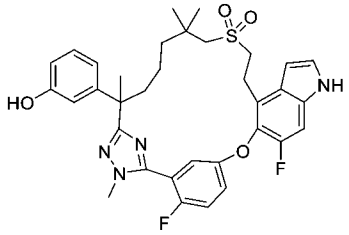
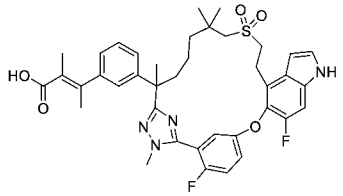
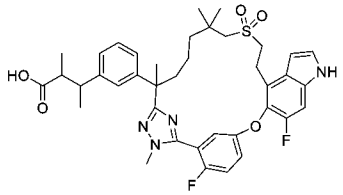
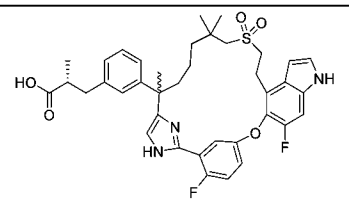
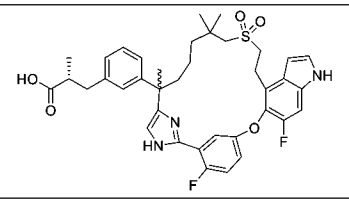
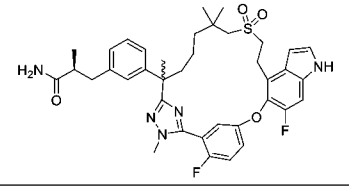
120A	
120B	
121A	
121B	
122A	
122B	
123A	
123B	
124A	

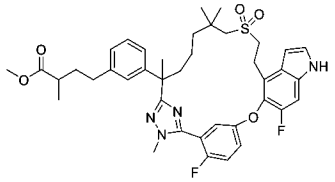
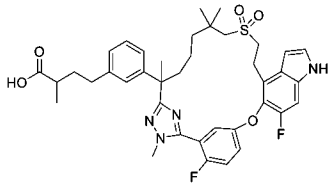
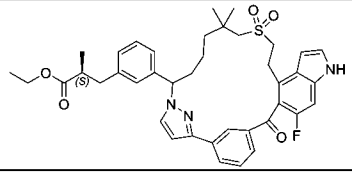
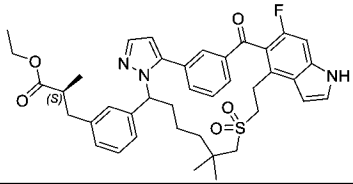
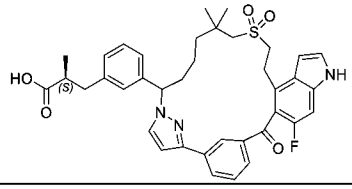
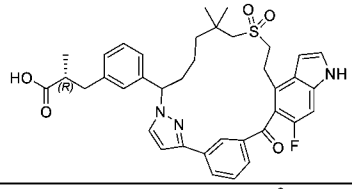
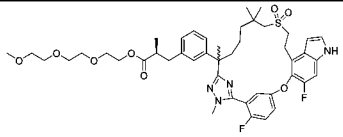
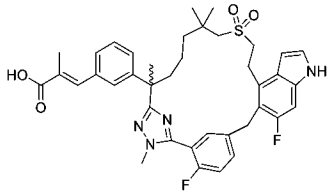
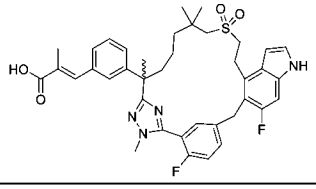
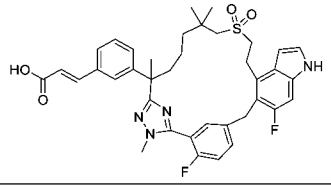
124B	
125A	
125B	
126A	
126B	
127A	
127B	
128	
129A	
129B	

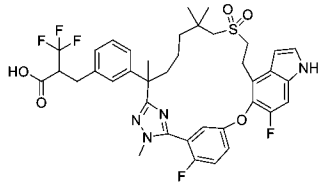
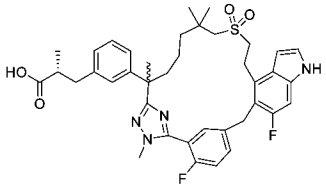
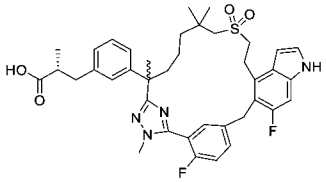
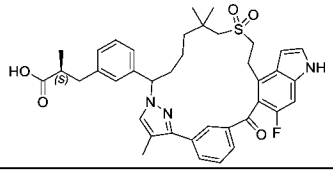
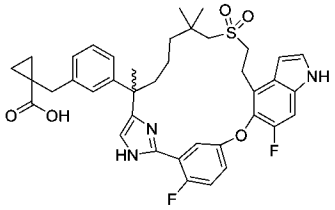
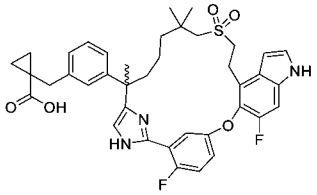
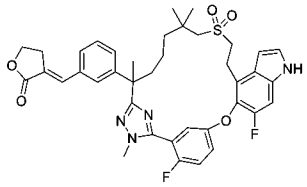
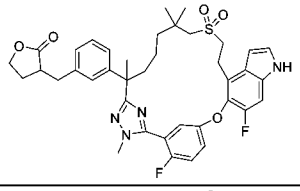
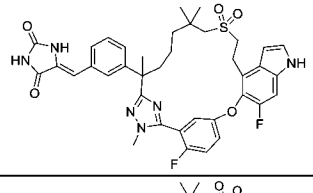
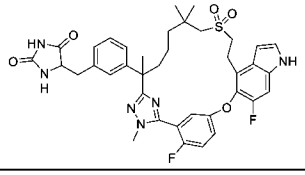
130A	
130B	
131	
132A	
132B	
133A	
133B	
134A	
134B	
135A	

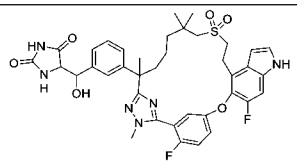
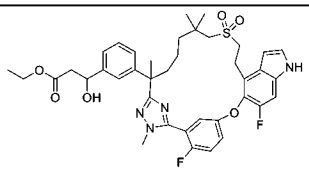
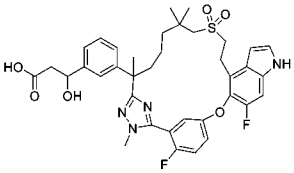
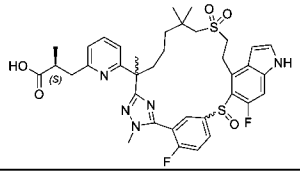
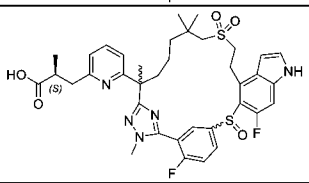
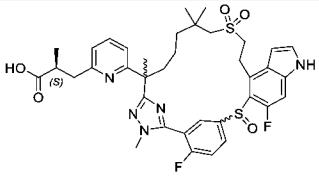
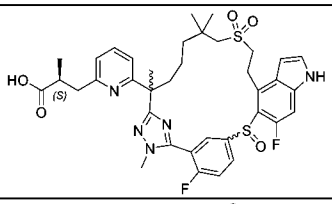
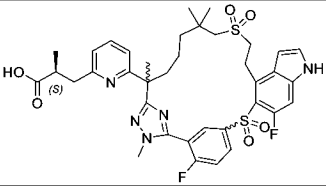
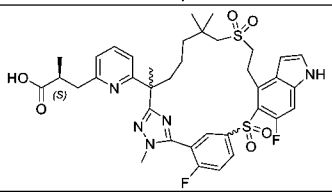
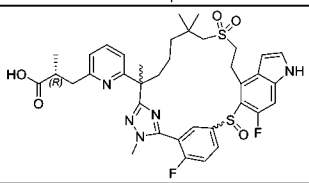
135B	
136A	
136B	
137A	
137B	
138	
139	
140	
141	
142	

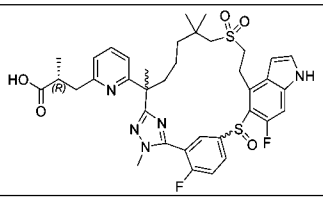
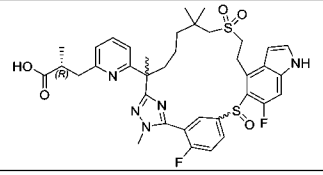
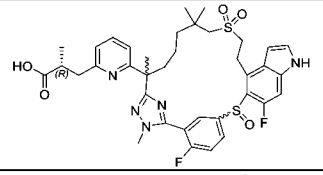
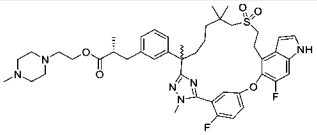
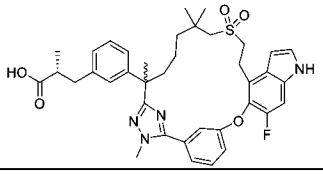
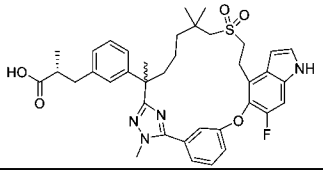
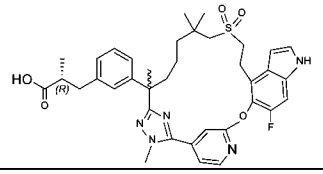
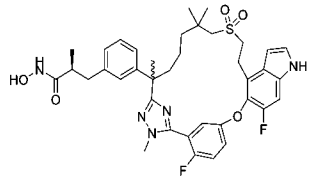
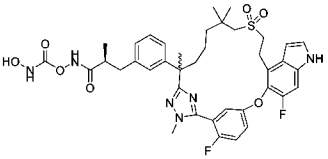
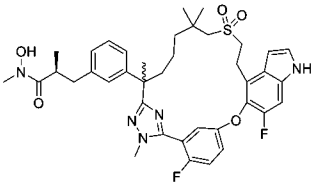
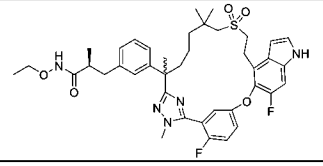
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

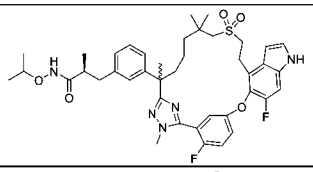
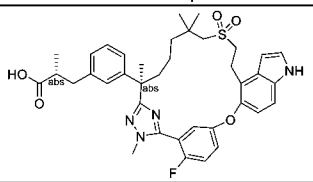
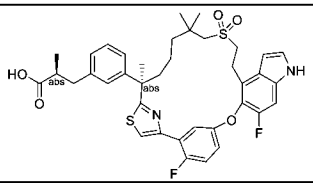
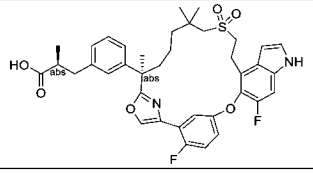
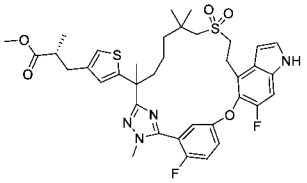
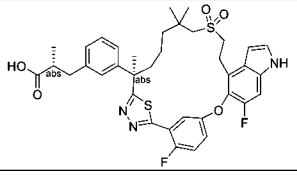
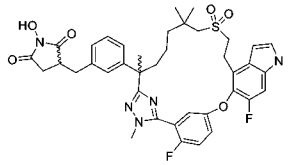
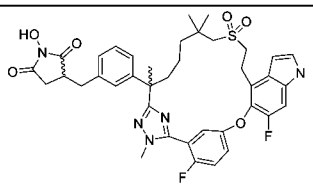
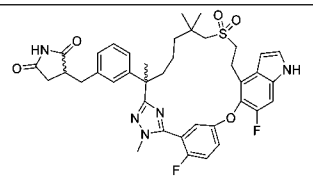
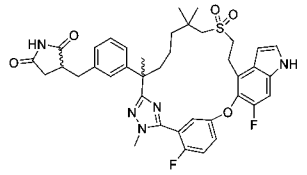
153A	
153B	
153C	
154	
155	
156	
157A	
157B	
158	

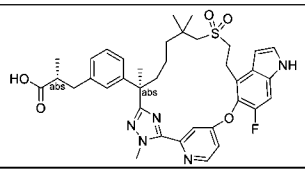
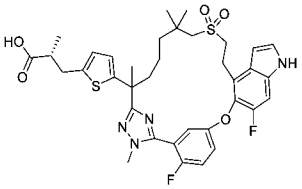
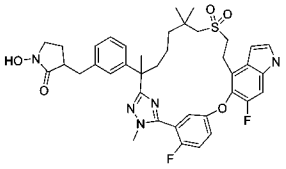
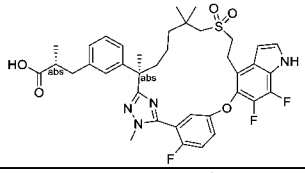
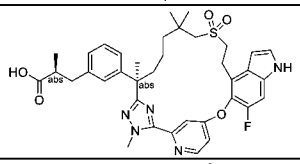
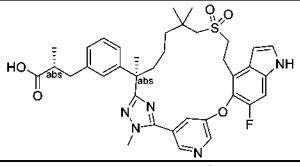
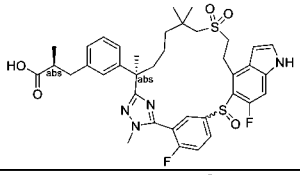
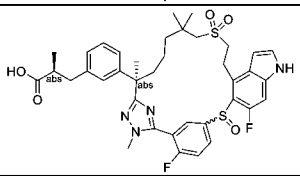
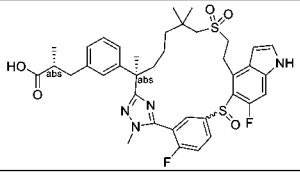
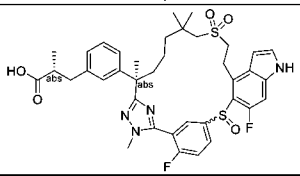
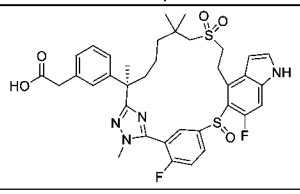
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166A	
166B	
167	

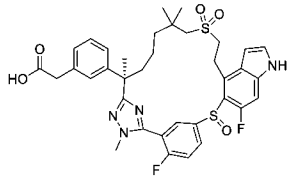
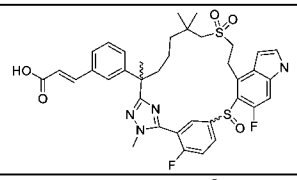
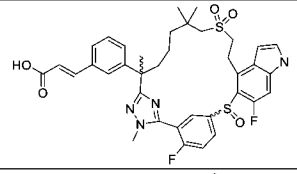
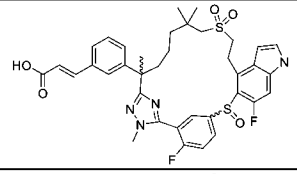
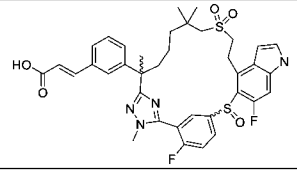
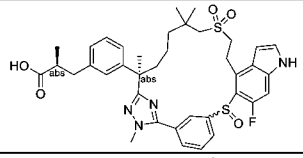
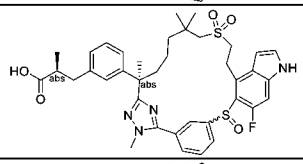
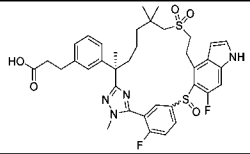
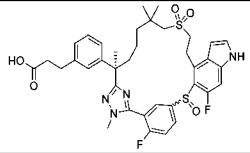
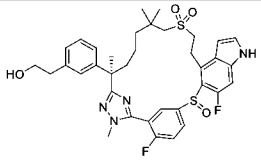
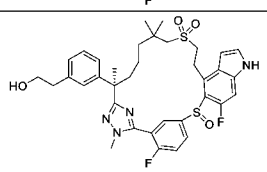
168	
169A	
169B	
170	
171A	
171B	
172	
173	
174	
175	

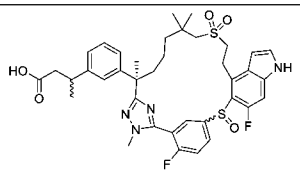
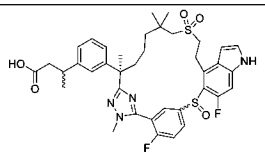
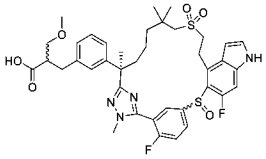
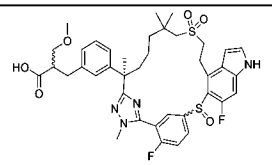
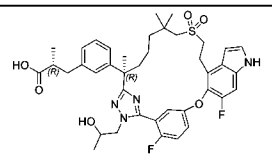
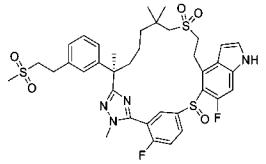
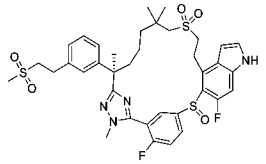
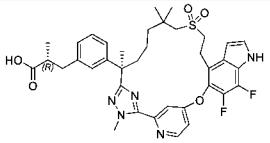
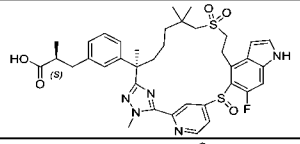
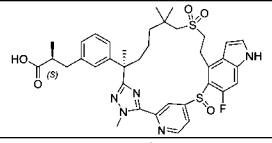
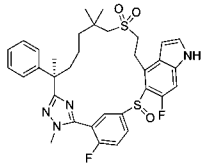
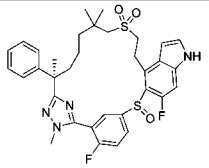
176	
177	
178	
179A	
179B	
179C	
179D	
180A	
180B	
181A	

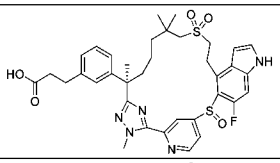
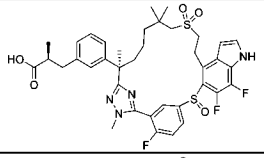
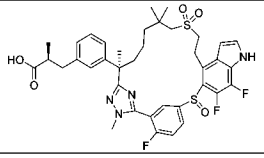
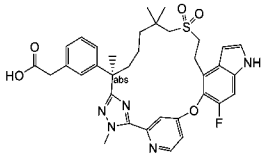
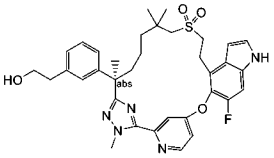
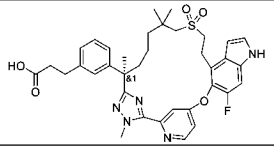
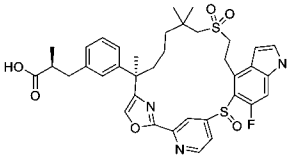
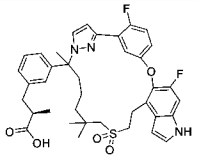
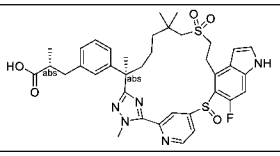
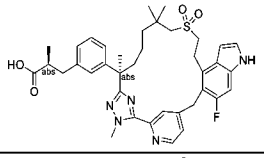
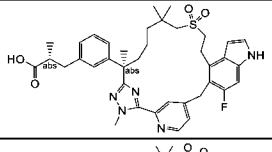
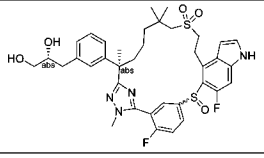
181B	
181C	
181D	
182	
183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	

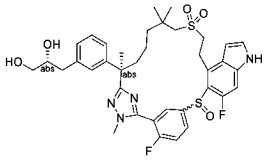
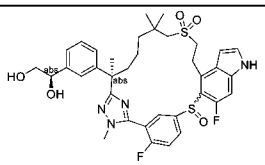
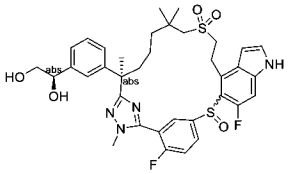
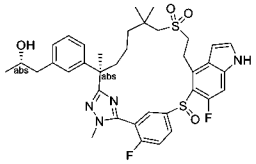
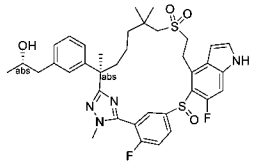
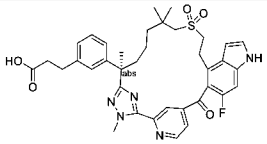
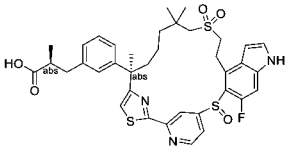
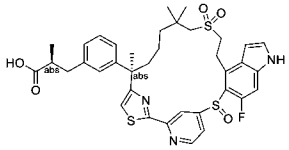
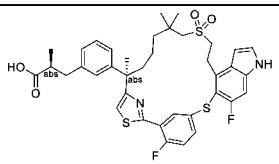
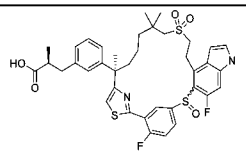
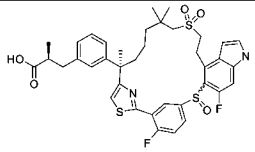
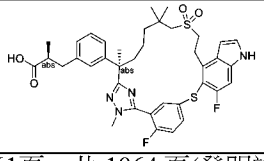
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195A	
195B	
196A	
196B	

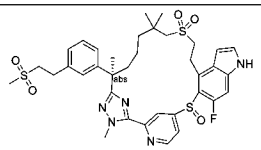
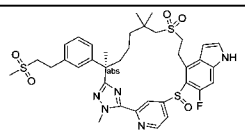
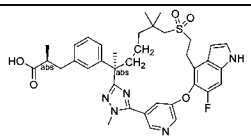
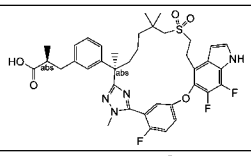
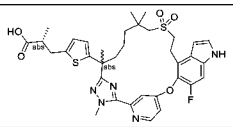
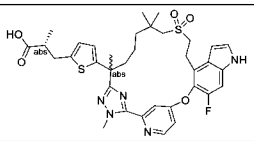
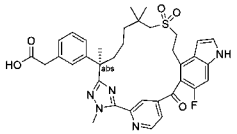
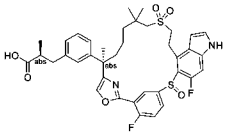
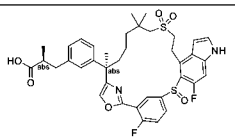
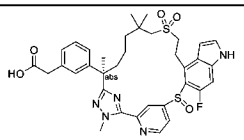
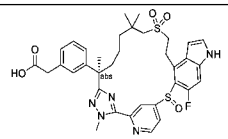
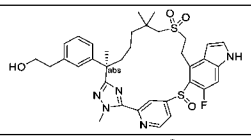
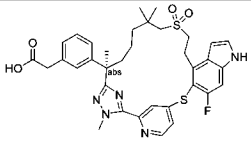
197	
198	
199	
200	
201	
202	
204	
205	
206A	
206B	
209A	

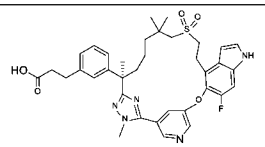
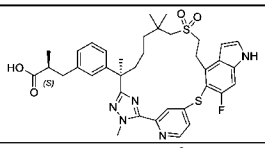
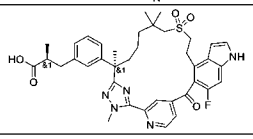
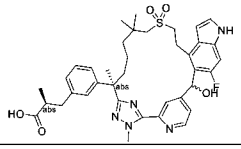
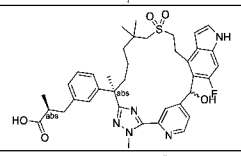
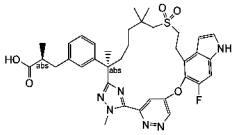
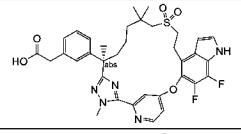
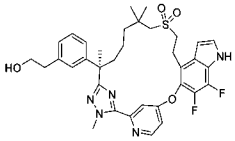
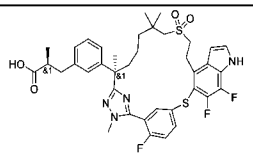
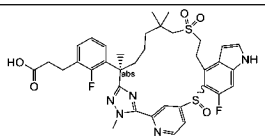
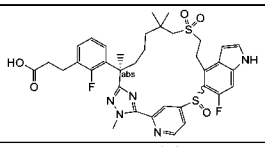
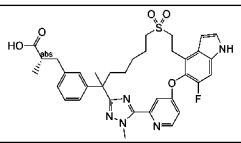
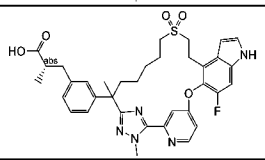
209B	
210A	
210B	
210C	
210D	
211A	
211B	
215A	
215B	
216A	
216B	

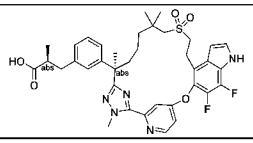
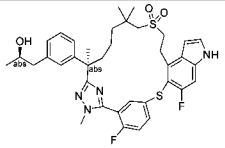
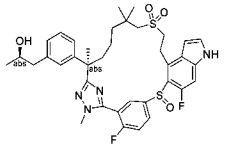
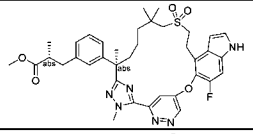
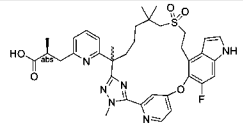
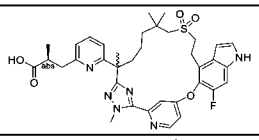
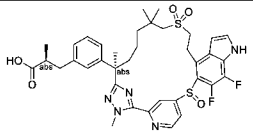
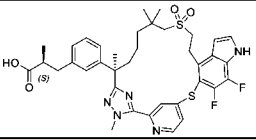
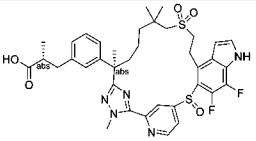
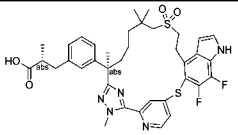
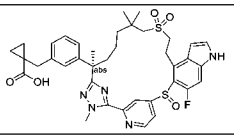
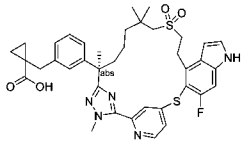
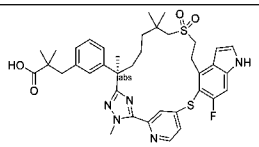
217A	
217B	
218A	
218B	
219	
220A	
220B	
221	
222A	
222B	
223A	
223B	

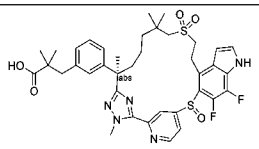
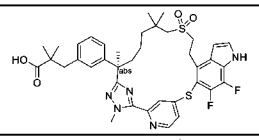
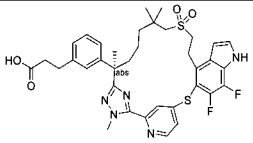
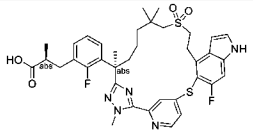
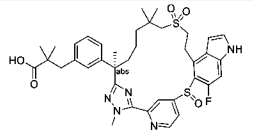
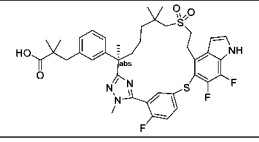
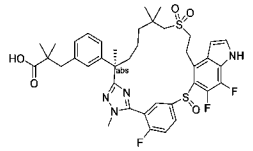
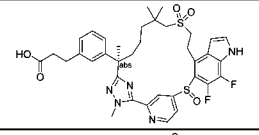
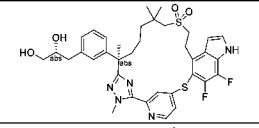
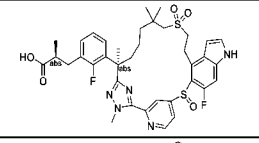
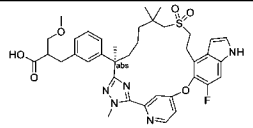
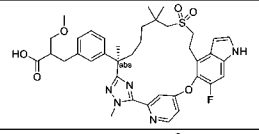
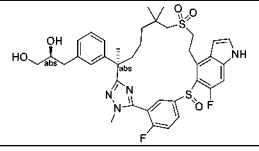
224	
225A	
225B	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
233	
234	
235A	

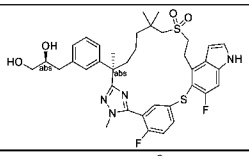
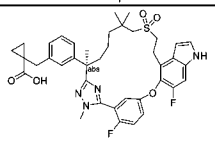
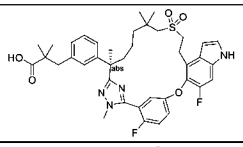
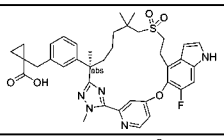
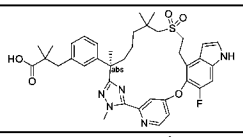
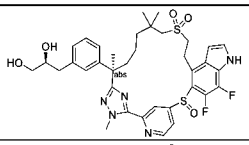
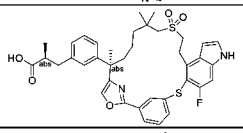
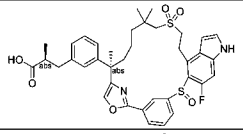
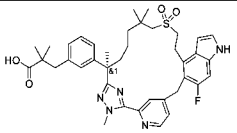
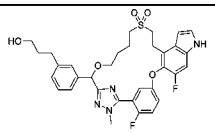
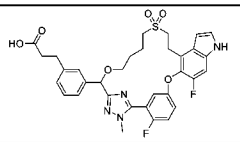
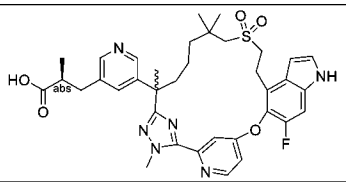
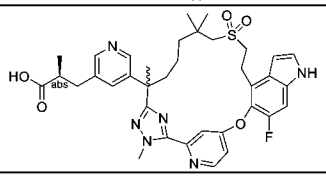
235B	
236A	
236B	
237A	
237B	
238	
239A	
239B	
240	
241A	
241B	
242	

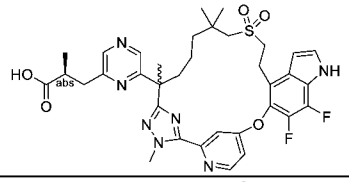
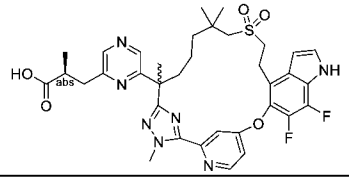
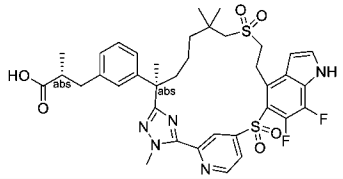
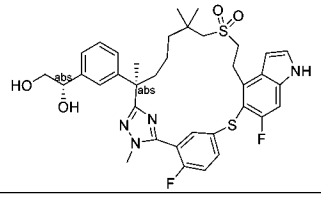
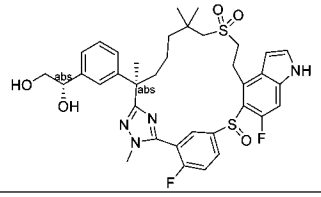
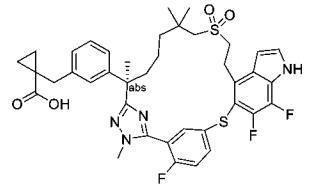
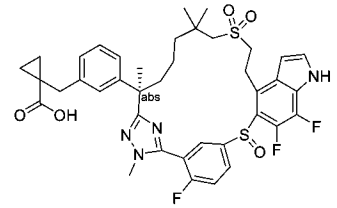
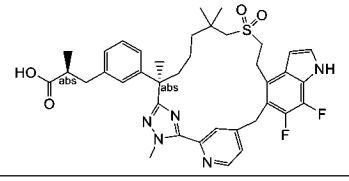
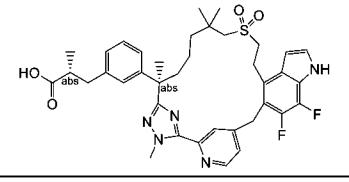
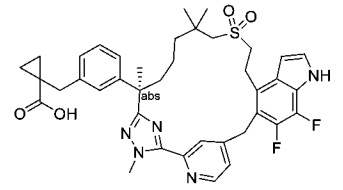
243A	
243B	
244	
245	
246A	
246B	
247	
248A	
248B	
249A	
249B	
250	
251	

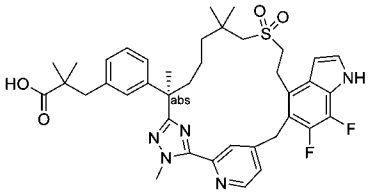
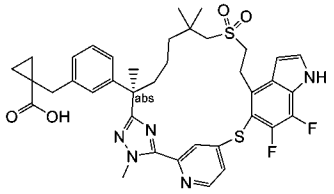
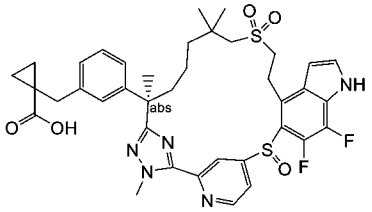
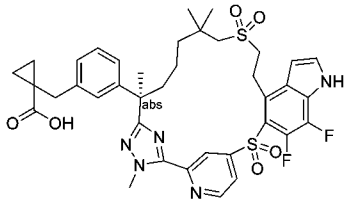
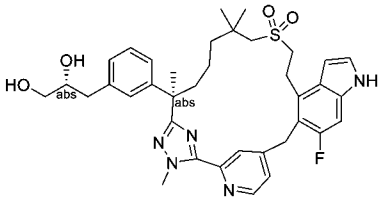
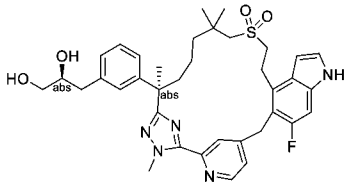
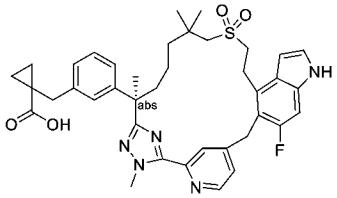
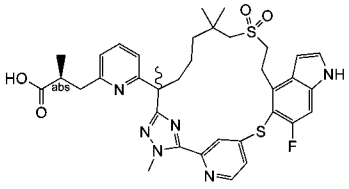
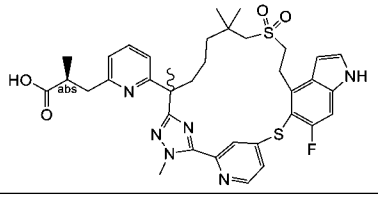
252	
253	
254	
255A	
255B	
256	
257	
258	
259	
260A	
260B	
261A	
261B	

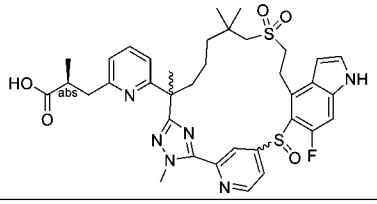
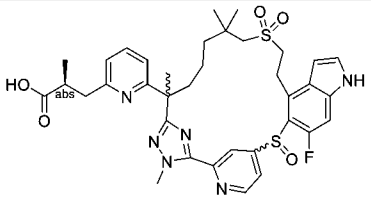
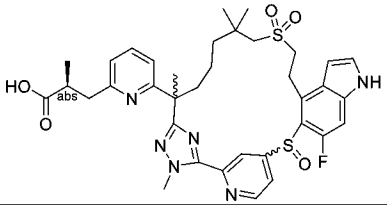
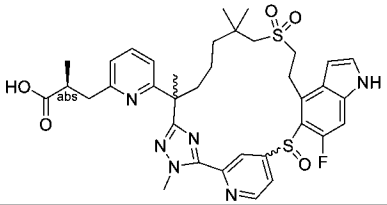
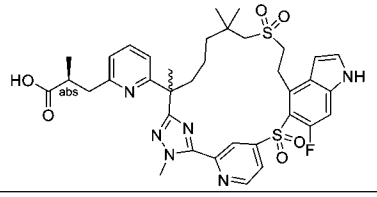
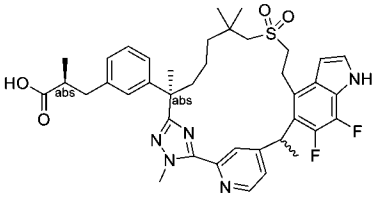
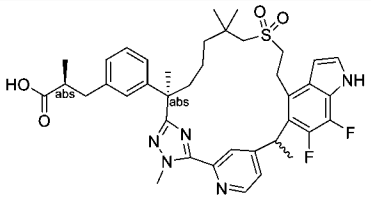
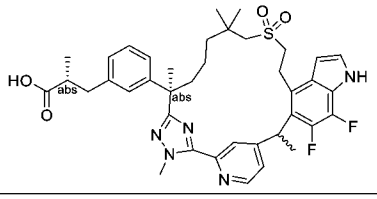
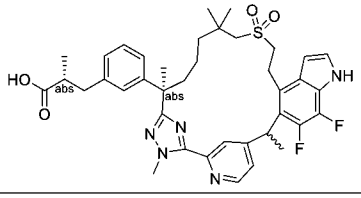
262	
263	
264	
265	
266A	
266B	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

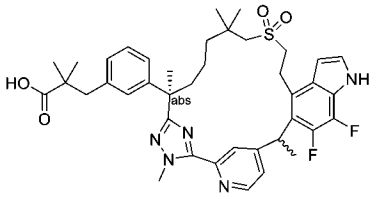
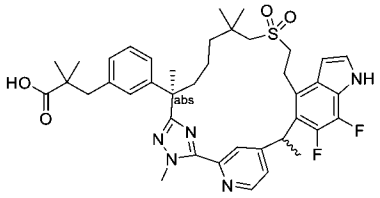
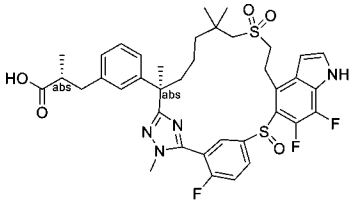
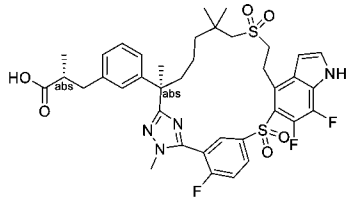
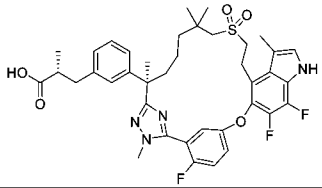
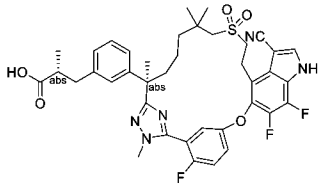
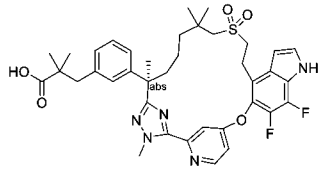
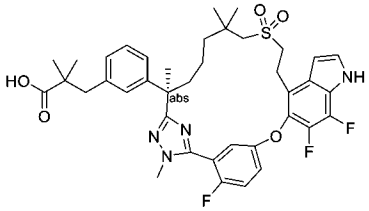
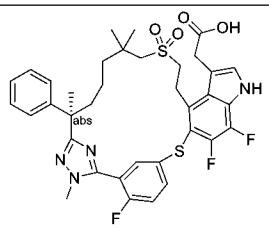
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

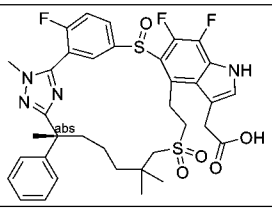
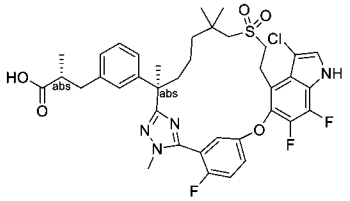
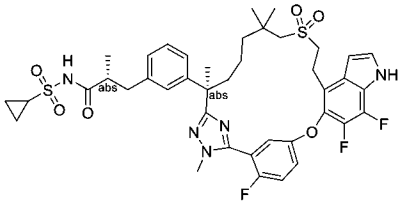
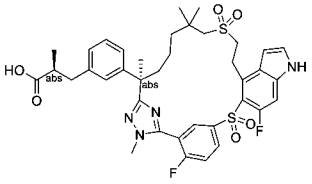
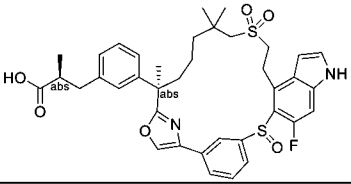
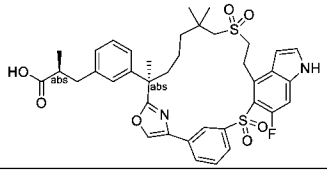
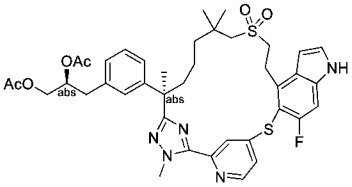
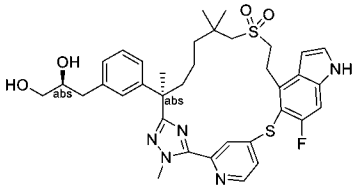
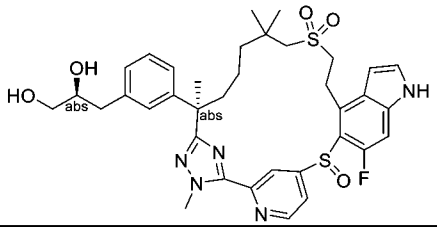
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
299A	
299B	

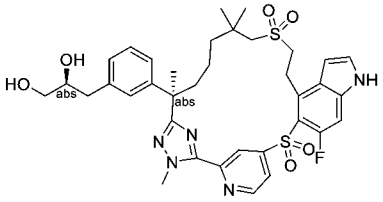
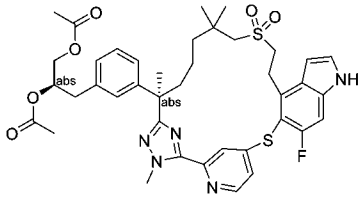
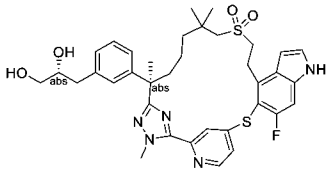
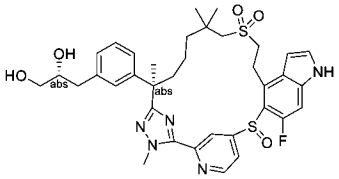
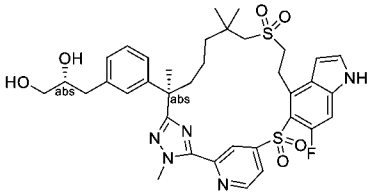
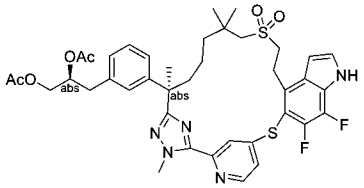
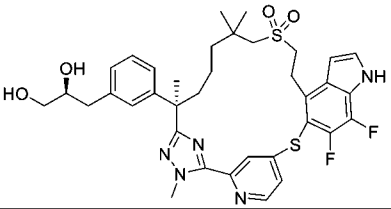
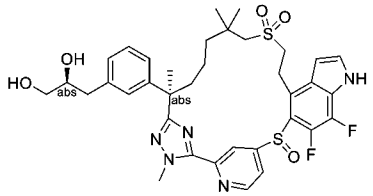
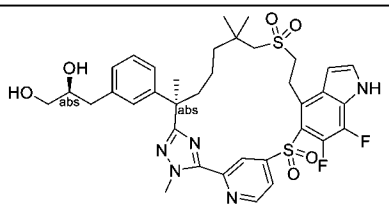
300A	
300B	
301	
302A	
302B	
303A	
303B	
304	
305	
306	

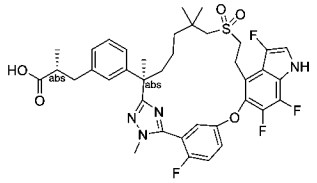
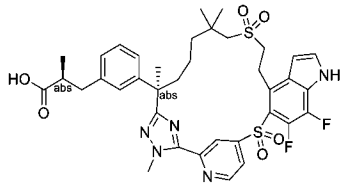
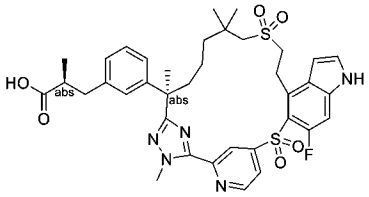
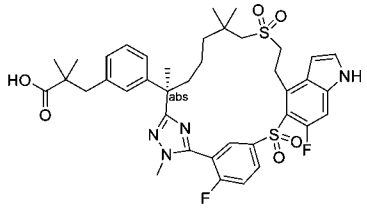
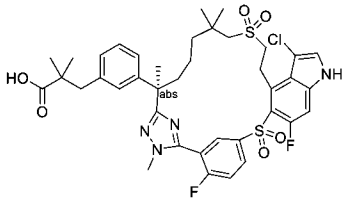
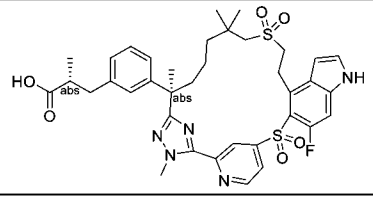
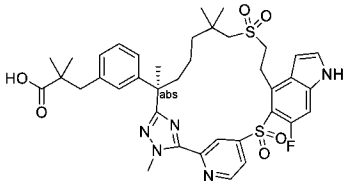
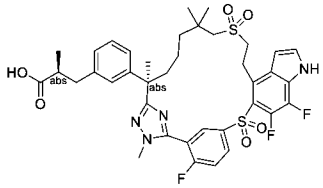
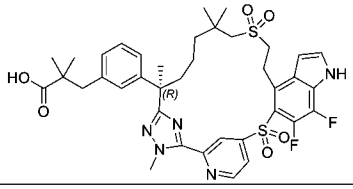
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314A	
314B	

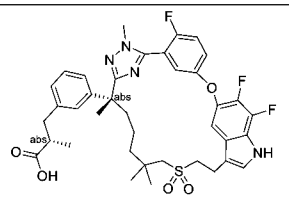
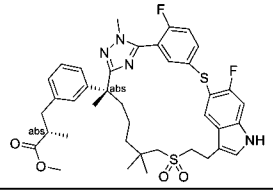
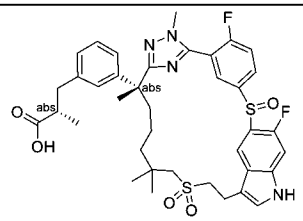
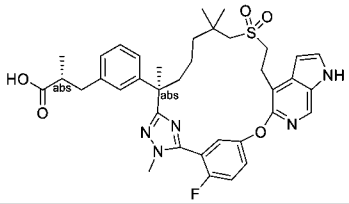
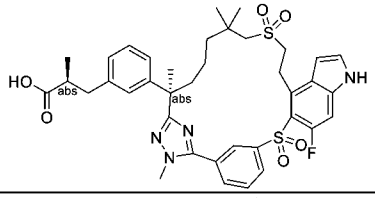
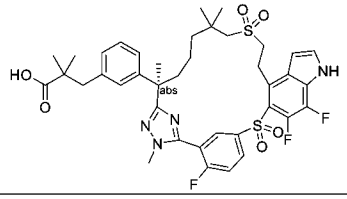
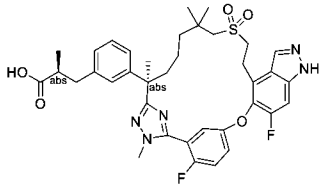
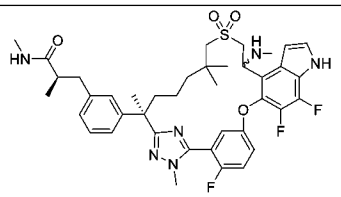
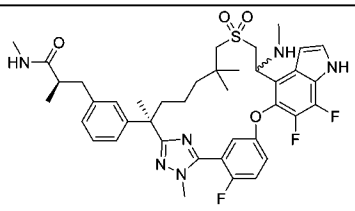
315A	
315B	
315C	
315D	
315E	
316A	
316B	
317A	
317B	

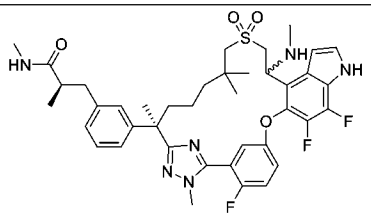
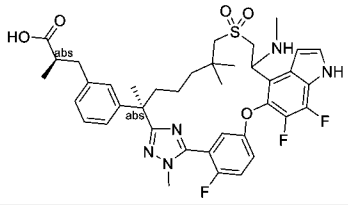
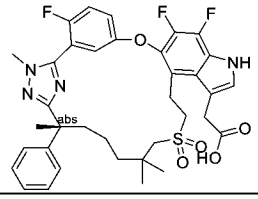
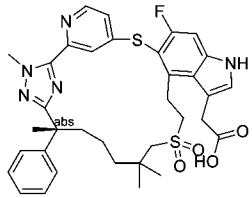
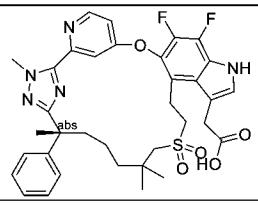
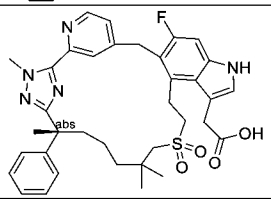
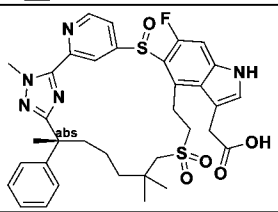
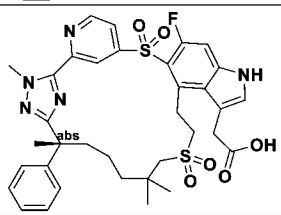
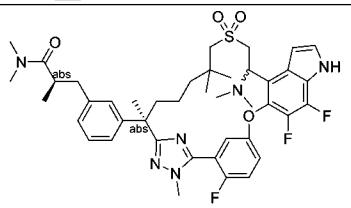
318A	
318B	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

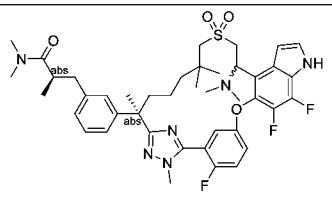
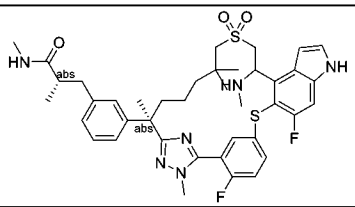
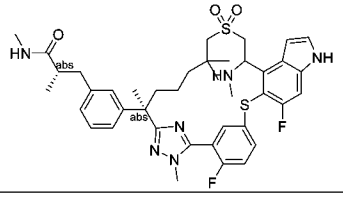
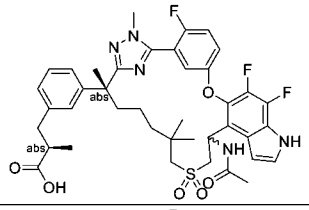
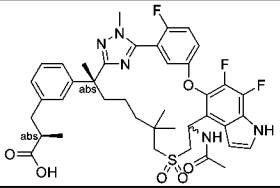
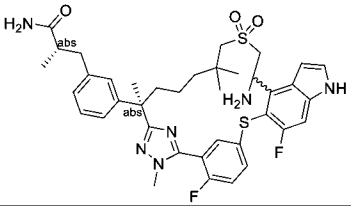
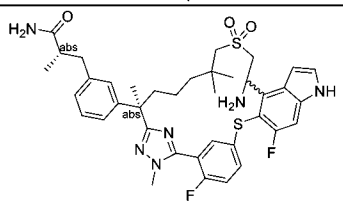
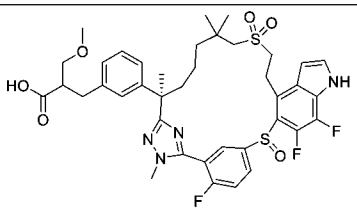
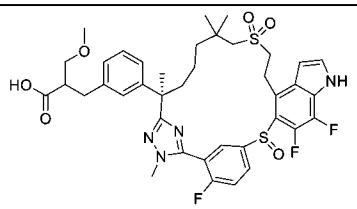
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	

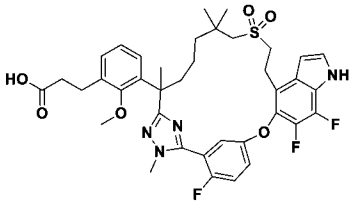
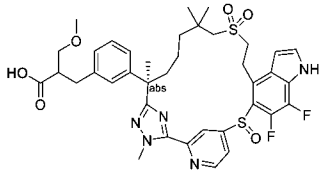
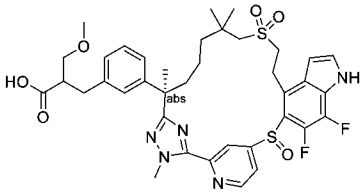
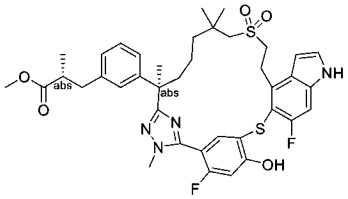
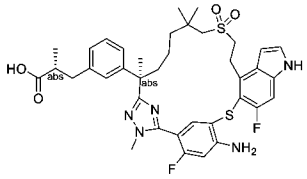
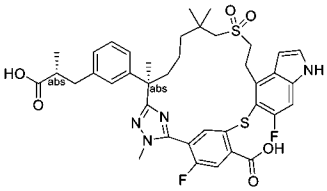
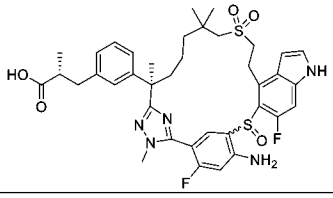
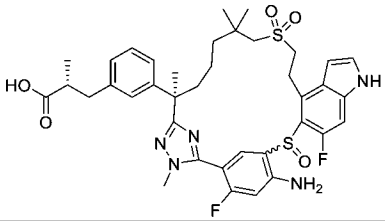
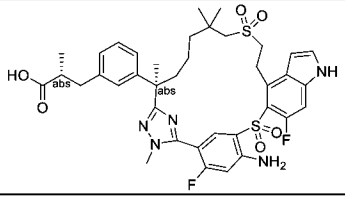
335	
336A	
336B	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

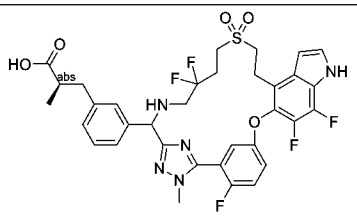
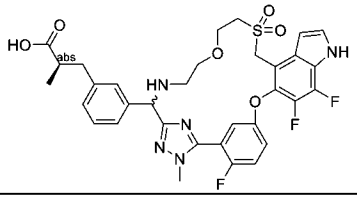
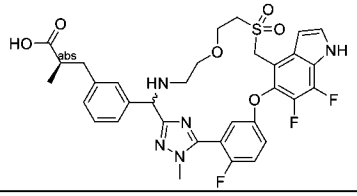
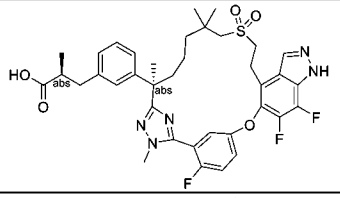
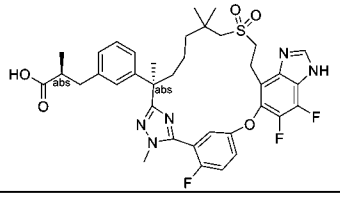
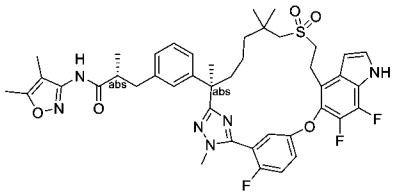
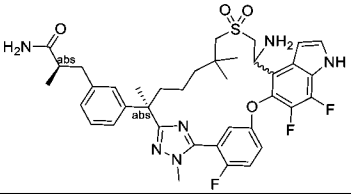
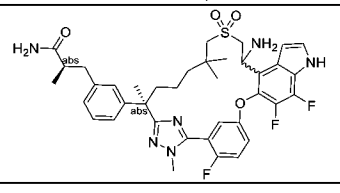
345	
346	
347	
348A	
348B	
349	
350	
351	
352	

353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360A	
360B	

360C	
360D	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367A	

367B	
368A	
368B	
369A	
369B	
370A	
370B	
371	
372	

373	
374	
375	
376	
377	
378	
379A	
379B	
379C	

380	
381A	
381B	
382	
383	
384	
385A	
385B	

或其醫藥學上可接受之鹽。

定義

【0082】 如本文所用之術語「脂族」或「脂族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單位之直鏈(亦即非支鏈)或具支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，

或者完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文亦稱為「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單個附接點。除非另有說明，否則脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在又其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子，而在再其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其與分子之其餘部分具有單個附接點。適合之脂族基團包括但不限於直鏈或具支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混雜物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0083】 術語「鹵基脂族」係指經一或多個鹵素原子取代之脂族基團。

【0084】 術語「鹵基烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之直鏈或具支鏈烷基。

【0085】 如本文所用之術語「烷基」係指具有一定數量之碳原子之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基係指具有三個碳原子(C_3)之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基係指具有六個碳原子(C_6)之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，術語「烷基」包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、二級戊基、新戊基及己基。

【0086】 如本文所用之術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係指多亞甲基基團，亦即—$(CH_2)_n$—，其中n係正整數，較佳1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈係指其中一或多個亞甲基氫原子經取代基替代之多亞甲基基團。適合之取代基包括下文所述之經取代之脂族基團之彼等。術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

【0087】 術語「芳基」單獨使用或作為「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中更大部分之一部分使用時，係指具有總共五至十四個環成員之單環及雙環系統，其中系統中至少一個環係芳族的，且其中系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本揭露之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，其包括但不限於苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似者，可帶有一或多個取代基。如本文所用之術語「芳基」之範疇內亦包括其中芳族環與一或多個非芳族環稠和之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、菲啶基或四氫萘基及其類似者。

【0088】 術語「雜芳基」及「雜芳-」單獨使用或作為更大分子(例如，「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分使用時，係指具有5至10個環原子、較佳5、6或9個環原子；在環狀排列中共享6、10或14個π電子；且除碳原子之外還具有一至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式以及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基及蝶啶基。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳族環與一或多個芳基環、環脂族環或雜環基環稠和之基團，其中基團或附接點位於雜芳族環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可以為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」互換使用，術語中之任一者都包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況

經取代。

【0089】 如本文所用之術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基基團」及「雜環環」可互換使用，且係指穩定5至7員單環或7至10員雙環雜環部分，其係飽和或部分不飽和的且除碳原子之外，還具有一或多個，較佳一至四個雜原子，如上文所定義。當提及雜環之環原子時，術語「氮」包括經取代之氮。例如，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可以為N (如3,4-二氫-2H-吡咯基)、NH (如吡咯啶基)或$^{+}$NR (如TV取代之吡咯啶基)。雜環可以在任何雜原子或碳原子上附接至其懸垂基團上，從而產生穩定之結構，且任何環原子都可以為視情況經取代的。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗶唑啶基、六氫吡嗪基、二嗶烷基、二氧戊環基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基基團」、「雜環部分」及「雜環基團」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環(諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、色滿基、菲啶基或四氫喹啉基)稠和之基團，其中基團或附接點位於雜環基環上。雜環基可以為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0090】 雜環可以在任何雜原子或碳原子上附接至其懸垂基團上，從而產生穩定之結構，且任何環原子都可以為視情況經取代的。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗶唑啶基、六氫吡嗪基、二嗶烷基、二氧戊環基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基基團」、「雜環部分」及「雜環基團」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環與一或多個芳基、雜芳基

或環脂族環(諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、色滿基、菲啶基或四氫喹啉基)稠和之基團，其中基團或附接點位於雜環基環上。雜環基可以為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0091】 如本文所用之術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」旨在涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不旨在包括芳基或雜芳基部分，如本文所定義。

【0092】 如本文所述，本揭露之化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般來說，術語「經取代之」無論前面是否有術語「視情況」，都意謂指定部分之一或多個氫經適合之取代基替代。除非另有說明，否則「視情況經取代之」基團可以在基團之各可取代位置處都有適合之取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置可經選自指定基團之多於一個取代基取代時，每個位置處之取代基可以為相同的或不同的。本揭露所設想之取代基組合較佳係導致形成穩定或化學上可行之化合物之彼等取代基組合。如本文所用之術語「穩定」係指在允許其生產、偵測以及(在一些實施例中)其回收、純化及用於本文揭示之一或多種目的之條件下不會發生實質性改變之化合物。

【0093】 「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上的適合之單價取代基獨立地係鹵素；—$(CH_2)_{0-4}R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；—$O(CH_2)_{0-4}R^\circ$；—O—$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；—$(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；—$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；—CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；—$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；—$NO_2$；—CN；—$N_3$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；—$N(R^\circ)C(S)R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；—$N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；—$C(S)R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-}$

$_4$C(O)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$C(O)OSiR°$_3$；—$(CH_2)_{0-4}$OC(O)R°；—OC(O)$(CH_2)_{0-4}$SR°；SC(S)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$SC(O)R°；—$(CH_2)_{0-4}$C(O)NR°$_2$；—C(S)NR°$_2$；—C(S)SR°；—SC(S)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$；—C(O)N(OR°)R°；—C(O)C(O)R°；—C(O)CH_2C(O)R°；—C(NOR°)R°；—$(CH_2)_{0-4}$SSR°；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R°；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR°；—$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R°；—S(O)$_2$NR°$_2$；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)R°；—N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$；—N(R°)S(O)$_2$R°；—N(OR°)R°；—C(NH)NR°$_2$；—P(O)$_2$R°；—P(O)R°$_2$；—OP(O)R°$_2$；—OP(O)(OR°)$_2$；SiR°$_3$；—(C_{1-4}直鏈或具支鏈伸烷基)O—N(R°)$_2$；或—(C_{1-4}直鏈或具支鏈伸烷基)C(O)O—N(R°)$_2$，其中各R° 可如下文定義經取代且獨立地係氫、C_{1-6}脂族、—CH_2Ph、—O$(CH_2)_{0-1}$Ph、—CH_2-(5-6員雜芳基環)或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環，或者儘管有上文定義，兩個獨立存在之R°與其一或多個居間原子一起形成3-12員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基單環或雙環，其可如下文定義經取代。

【0094】 R° (或兩個獨立存在之R° 與其居間原子一起形成之環)上之適合之單價取代基獨立地係鹵素、—$(CH_2)_{0-2}$R•、-(鹵基R•)、—$(CH_2)_{0-2}$OH、—$(CH_2)_{0-2}$OR•、—$(CH_2)_{0-2}$CH(OR•)$_2$、—O(鹵基R•)、—CN、—N_3、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)R•、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)OR•、—$(CH_2)_{0-2}$SR•、—$(CH_2)_{0-2}$SH、—$(CH_2)_{0-2}$$NH_2$、—$(CH_2)_{0-2}$NHR•、—$(CH_2)_{0-2}$NR•$_2$、—$NO_2$、—SiR•$_3$、—OSiR•$_3$、—C(O)SR•、—($C_{1-4}$直鏈或具支鏈伸烷基)C(O)OR•或—SSR•，其中各R• 係未經取代的或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O$(CH_2)_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。R° 之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括=O及=S。

【0095】 「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括以下：=O、=S、=NNR*$_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、

=NR*、=NOR*、—O(C(R*$_2$))$_{2-3}$O—或—S(C(R*$_2$))$_{2-3}$S—，其中各獨立存在之R*選自氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族，或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。與「視情況經取代之」基團之鄰接可取代之碳結合的適合之二價取代基包括：—O(CR*$_2$)$_{2-3}$O—，其中各獨立存在之R*選自氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0096】 R*脂族基團上的適合之取代基包括鹵素、—R•、-(鹵基R•)、—OH、—OR•、—O(鹵基R•)、—CN、—C(O)OH、—C(O)OR•、—NH_2、—NHR•、—NR•$_2$或—NO_2，其中各R• 都係未經取代的，或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O(CH_2)$_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0097】 「視情況經取代之」基團之可取代之氮上的適合之取代基包括—R†、—NR† $_2$、—C(O)R†、—C(O)OR†、—C(O)C(O)R†、—C(O)CH_2C(O)R†、—S(O)$_2$R†、—S(O)$_2$NR†$_2$、—C(S)NR†$_2$、—C(NH)NR†$_2$或—N(R†)S(O)$_2$R†；其中各R† 獨立地係氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族、未經取代之—OPh或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環，或者儘管有上文定義，兩個獨立存在之R†與其一或多個居間原子一起形成未經取代之3-12員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基單環或雙環。

【0098】 R† 之脂族基團上的適合之取代基獨立地係鹵素、—R•、-(鹵基R•)、—OH、—OR•、—O(鹵基R•)、—CN、—C(O)OH、—C(O)OR•、—NH_2、—NHR•、—NR•$_2$或—NO_2，其中各R• 都係未經取代的，或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O(CH_2)$_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0099】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理之醫學判斷範圍內適用於與人類及低等動物之組織接觸使用而沒有過度毒性、刺激性、過敏反應及其類似特性且與合理之收益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文。本揭露化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例係與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通過使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)而形成之胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及其類似者。

【0100】 衍生自合適之鹼的鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似者。進一步之醫藥學上可接受之鹽在合適時包括無毒之銨、季銨及胺陽離子，這些陽離子係使用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽等相對離子形成的。

【0101】 本文對任何變體定義中化學基團列表之敘述包括將該變體定義為任何單一基團或所列基團之組合。本文對變體實施例之敘述包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合之該實施例。

【0102】 如本文所用，術語「生物樣品」包括但不限於細胞培養物或其提取物；從哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；以及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。此等目的之實例包括但不限於輸血、器官移植、生物樣本儲存及生物檢定。

【0103】 如本文所用，「治療有效量」意謂引起所需生物反應之物質(例如，治療劑、組合物及/或調配物)之量。在一些實施例中，物質之治療有效量係指在作為給藥方案之一部分投與於患有或易患疾病、病症及/或疾患之個體時，足以治療及/或診斷疾病、病症及/或疾患發病之量。正如一般熟悉此項技術者所理解的，物質之有效量可能因諸如所需生物終點、待遞送之物質、靶細胞或組織等因素而異。舉例而言，在治療疾病、病症及/或疾患之調配物中，所提供之化合物之有效量係指減輕、改善、緩解、降低疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀或特徵之嚴重程度及/或減少其發病率之量。在一些實施例中，「治療有效量」係指所提供之化合物或含有所提供之化合物之組合物之至少最低量，該量足以治療CFTR相關疾病或病症之一或多種症狀。

【0104】 術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」意謂減少、抑制、減弱、減輕、阻止或穩定疾病(例如，本文描繪之疾病或病症)之發展或進展，減輕疾病之嚴重程度或改善與疾病相關之症狀。治療包括治療疾病、病症或疾患之症狀。不受任何理論之約束，在一些實施例中，治療包括增強缺乏之CFTR活性。若在不希望之疾患(例如，疾病或個體之其他不希望之狀態)之臨床表現之前投與，則治療就為預防性的(亦即，其保護個體不發展不希望之疾患)，而若在不希望之疾患之表現之後投與，則治療就為治療性的(亦即，其旨

在減輕、改善或穩定現存之不希望之疾患或其副作用)。

【0105】 考慮投與之術語「個體」包括但不限於人類(亦即,任何年齡組之男性或女性,例如,兒科個體(例如,嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如,年輕成人、中年成人或老年成人))及/或其他靈長類動物(例如,石蟹獼猴、恆河猴);哺乳動物,包括商業上相關之哺乳動物,諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗;及/或鳥類,包括商業上相關之鳥類,諸如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。較佳個體係人類。

【0106】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不會破壞與其一起調配之化合物之藥理活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本文揭示之化合物的組合物之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於:離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如(硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0107】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本揭露之化合物之任何無毒的鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物,其在投與於接受者之後,能直接或間接提供本揭露之化合物或其活性代謝物或殘留物。

【0108】 如本文所用,表現「劑量單位形式」係指合適用於待治療之患者之物理上離散之劑單位。不過,可以理解的是,本揭露之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫生在合理之醫學判斷範圍內決定。任何特定患者或生物體之具體有效劑量水準將視多種因素而定,包括治療之病症及病症之嚴重程度;所使用之特定化合物之活性;所使用之特定組合物;患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食;投與時間、投與途徑及所使用之特定化合物之排泄率;治療持

續時間；與所使用之特定化合物組合使用或同時使用之藥物，以及在醫學技術中眾所周知之類似因素。

【0109】 對治療方法之「反應」可包括負面症狀之減少或改善、疾病或其症狀進展之減少、有益症狀或臨床結果之增加、副作用之減輕、疾病之穩定、疾病之部分或完全治癒等。

【0110】 如本文所用，「CFTR」意謂囊性纖維化跨膜傳導調節因子。CFTR離子通道之功能缺陷源於CFTR之功能喪失突變。此等突變會導致外分泌腺功能障礙、黏液纖毛清除異常，且引起囊性纖維化。囊性纖維化(CF)患者最常見之CFTR突變會導致位置508處之苯丙胺酸密碼子之三個核苷酸發生特異性缺失。這種突變在全球約70%之CF患者中發現，被稱為「ΔF508」。ΔF508突變降低了CFTR NBD1域之穩定性，且限制了CFTR域間組裝。由於CF係一種體染色體隱性疾病，因此帶有ΔF508 CFTR突變之CF患者亦必需攜帶第二CFTR缺陷拷貝。在CF患者中鑑定出了大約2000種不同的引起CF之CFTR突變。帶有ΔF508 CFTR突變之CF患者對於該突變(ΔF508/ΔF508)可能為同型組合的。若CF患者攜帶之第二CFTR等位基因改為含有不同之CFTR功能喪失突變，則患者亦可能為ΔF508異型組合的。此類CFTR突變包括但不限於G542X、G551D、N1303K、W1282X、R553X、R117H、R1162X、R347P、G85E、R560T、A455E、ΔI507、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P及G1349D。

【0111】 如本文所用，術語「CFTR調節劑」係指提高CFTR活性之化合物。在某些態樣中，CFTR調節劑係一種CFTR校正劑或CFTR增效劑或具有校正劑及增效劑活性之雙效化合物。

【0112】 如本文所用，術語「CFTR校正劑」係指一種化合物，其增加細胞表面功能性CFTR蛋白之量，從而增強CFTR通道功能。CFTR校正劑部分「挽救」CFTR之錯誤折疊，從而使帶有引起CF之突變的CFTR蛋白在細胞表面上成

熟且功能表現。校正劑之實例包括但不限於VX-809、VX-661、VX-152、VX-440、VX-983及GLPG2222。此類化合物可直接與CFTR蛋白相互作用，在合成期間改變其折疊及構象成熟。

【0113】 如本文所用，術語「CFTR增效劑」係指一種化合物，其提高位於細胞表面之CFTR蛋白之離子通道活性，從而增強離子轉運。CFTR增效劑修復由突變引起之通道功能缺陷。增效劑之實例包括但不限於伊伐卡托(ivacaftor) (VX770)、氘代伊伐卡托(CPT 656)、金雀異黃酮及GLPG1837。

【0114】 如本文所用，術語「CFTR藥理伴侶」(PC)係指藉由直接與CFTR蛋白結合，將其穩定在原生狀態之化合物。

【0115】 如本文所用，術語「CFTR蛋白穩態調節劑」(PR)係指提高細胞內蛋白質折疊效率之化合物。PR可改變轉錄、折疊及/或膜運輸機制之活性，以及阻礙部分折疊但功能正常之構形異構物在內質網(ER)或質膜處降解。

【0116】 如本文所用，「CFTR疾病或疾患」係指與CFTR活性缺乏相關之疾病或疾患，例如，囊性纖維化、先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)、急性、復發性或慢性胰臟炎、播散性支氣管擴張、氣喘、過敏性肺麴黴病、吸菸相關肺病諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性鼻竇炎、乾眼症、蛋白質C缺乏症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、1型乳糜微粒血症、輕度肺部疾病、脂質加工缺陷、1型遺傳性血管性水腫、凝血纖溶病(coagulation-fibrinolyis)、遺傳性血色素沉著病、CFTR相關代謝症候群、慢性支氣管炎、便秘、胰臟功能不全、遺傳性肺氣腫及修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)。

【0117】 如本文所用，術語「組合」、「組合的」及相關術語係指同時或依次投與根據本揭露之治療劑。例如，本揭露之化合物可與另一治療劑同時或依次以獨立之單位劑型投與，或以單一單位劑型一起投與。因此，本揭露提供了一種單一單位劑型，其包含所提供之化合物、額外之治療劑及醫藥學上可接受之載

劑、佐劑或媒劑。

替代實施例

【0118】 在一個替代實施例中，本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。舉例而言，氫可以為2H (D或氘)或3H (T或氚)；碳可以為例如13C或14C；氧可以為例如18O；氮可以為例如15N，及其類似者。在其他實施例中，特定同位素(例如，3H、13C、14C、18O或15N)可佔佔據化合物之特定位點的元素之總同位素豐度之至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

醫藥組合物

【0119】 在一些實施例中，本揭露提供了一種組合物，該組合物包含式(A)化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些實施例中，本文考慮之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露考慮之組合物經調配用於投與於需要此種組合物之患者。在一些實施例中，本揭露考慮之組合物經調配用於經口投與於患者。

【0120】 在一些實施例中，本文考慮之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之蛋白質，特別是CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。

【0121】 在一些實施例中，本揭露之組合物可經口、腸胃外、藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯存器投與。在一些較佳實施例中，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。在一些實施例中，包含一或多

種式(A)化合物之組合物之無菌注射劑型可以為水性懸浮液或油性懸浮液。在一些實施例中，可根據此項技術中已知之技術，使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配懸浮液。在一些實施例中，無菌注射製備劑亦可以為無毒腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如作為1,3-丁二醇溶液。在一些實施例中，可使用之可接受之媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。在一些實施例中，其他實例包括但不限於無菌固定油，它們常規用作溶劑或懸浮介質。

【0122】 如本文所用，術語「腸胃外」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0123】 包含一或多種式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該等劑型包括但不限於膠囊劑、錠劑、水性混懸劑或溶液劑。在一些實施例中，所用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。在一些實施例中，有用之稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。在一些實施例中，當需要經口使用水性混懸劑時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合使用。在一些實施例中，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0124】 另外，包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等組合物可藉由將該劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下係固體，但在直腸溫度下係液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0125】 包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物亦可經局部投與，特別係當治療標靶包括易於局部應用之區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道之疾病。針對此等區域或器官中之個者，容易製備適合之局部調配物。在一些實施例中，醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之軟膏，其含有懸浮或溶解在一或多種載劑中之活性組分。用於局部投與本揭露之化合物之載劑包括但不限於

礦物油、液體凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另外，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之乳液或乳膏，其含有懸浮或溶解在一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分。適合之載劑包括但不限於礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0126】 包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻腔噴霧或吸入投與。此類組合物根據醫藥調配物技術中眾所周知之技術進行製備，且可在鹽水中使用苯甲醇或其他適合之防腐劑、提高生物可用度之吸收促進劑、碳化氟及/或其他常規增溶劑或分散劑製備成溶液。

【0127】 在一些實施例中，可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本揭露之化合物之量將因所治療之宿主、特定的投與方式而異。較佳應將所提供之組合物調配成可向接受此等組合物之患者投與0.01-100毫克/千克體重/天之抑制劑劑量。

使用本揭露之化合物之方法

【0128】 如上所討論，CFTR由兩個六跨膜域(MSD1及MSD2)、兩個核苷酸結合域(NBD1及NBD2)、一個調控區(R)及四個細胞溶質環(CL1-4)組成。CFTR蛋白主要位於上皮細胞之頂端膜CFTR蛋白在該處之功能係將陰離子(包括氯離子、碳酸氫根離子及硫氰酸根離子)傳導到細胞內外。最常見之CFTR突變係第一核苷酸結合域(NBD1)中殘基508 (ΔF508)處之苯丙胺酸框內缺失。該突變對CFTR在ER中之產生、其正確折疊、其向質膜之移動以及其作為細胞離子通道之正常功能具有若干種有害影響。

【0129】 一種這樣的負面影響係NBD1域部分或錯誤折疊，在細胞內經識別為異常蛋白，且經標記來經由泛素-蛋白酶體系統(UPS)藉由ER相關降解(ERAD)進行清除。若有部分或錯誤折疊之CFTR蛋白自ER出現，則該蛋白必需

通過高爾基區之複雜醣基化到達質膜，且在功能上插入。在野生型CFTR中，只有20-40%之CFTR到達質膜，表明CFTR之單個NBD具有能量不穩定性，域組裝緩慢，且ERAD動力學相對較快，所有這些都導致折疊效率低下，並且使CFTR易受突變之結構擾動。

【0130】 在野生型CFTR中，NBD1域以共轉譯方式折疊，而其他域則以轉譯後方式折疊。突變之ΔF508 CFTR之NBD1折疊受損，但其骨架結構及熱力學穩定性與野生型CFTR相似。由於折疊動力學延遲，突變之ΔF508 CFTR NBD1之折疊活化能增加。缺乏適當之折疊會導致疏水殘基暴露在NBD1之表面，從而引起與其他CFTR蛋白之聚集。因此，突變之CFTR之聚集溫度從41℃降至33℃。在生理溫度(人體溫度為37℃)下，這種不穩定性水準會造成更大比例之錯誤折疊之突變體CFTR。突變體CFTR存在動力學及熱力學折疊缺陷兩者。CFTR穩定劑可解決此等折疊缺陷，但對突變體NBD1折疊之完全能量校正已經證明不會導致CFTR生物合成加工，這也強調需要界面穩定性。

【0131】 所揭示之CFTR校正劑可與NBD域相互作用，以使正確折疊之位置R穩定，使得CFTR不經標記為自細胞消除。正確折疊之保存使CFTR能夠在野生型水準上充當氯離子通道。在一些實施例中，所揭示之CFTR校正劑可提高野生型CFTR之性能。

【0132】 CFTR穩定劑可與其他治療劑(諸如促進Δ508 CFTR自ER退出且在質膜中積聚之CFTR校正劑)組合發揮作用。增加CFTR細胞表面表現量可導致在增效劑及cAMP促效劑激活通道後改善氯離子傳導。因此，本文揭示了CFTR穩定劑與CFTR校正劑及增效劑之組合，視情況與cAMP促效劑或如下文所述之另一治療劑之組合。

【0133】 本文揭示了治療細胞中CFTR活性缺乏之方法，該方法包含使細胞與式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在某些實施例中，使細胞接觸

發生在有需要之個體中，從而治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或病症。

【0134】 此外，本文還揭示了治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或病症之方法，該方法包含投與式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體係哺乳動物，較佳為人類。在一些實施例中，疾病與上皮膜中之流體體積調節有關，特別係阻塞性氣道疾病，諸如CF或COPD。

【0135】 此類疾病及疾患包括但不限於：囊性纖維化、氣喘、煙霧誘發的COPD、慢性支氣管炎、鼻竇炎、便秘、胰臟炎、胰臟功能不全、由先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)引起的男性不孕症、輕度肺部疾病、特發性胰臟炎、過敏性支氣管肺麴菌病(ABPA)、肝臟疾病、遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沉著病、凝血纖溶缺陷、蛋白質C缺乏症、1型遺傳性血管性水腫、脂質加工缺陷、家族性高膽固醇血症、1型乳糜微粒血症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、I細胞病/偽Hurler症、黏多醣症、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II型、多內分泌腺病/高胰島素血症、糖尿病、拉隆氏侏儒症(Laron dwarfism)、髓過氧化物酶缺乏症、原發性副甲狀腺腺功能減退症、黑色素瘤、1型糖解障礙CDG (glycanosis CDG type 1)、先天性甲狀腺功能亢進症、成骨不全症、遺傳性低纖維素原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神經生理性DI、腎源性DI、恰克-馬利-杜斯氏症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩梅病(Perlizaeus-Merzbacher disease)、神經退化性疾病、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮側索硬化症、進行性核上神經麻痺症、皮克氏病(Pick's disease)、多種多聚麩醯胺神經疾病、亨廷頓舞蹈症(Huntington's)、脊髓小腦性共濟失調I型、脊髓及延髓肌萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體(dentatorubal pallidoluysian)、強直性肌營養不良、海綿狀腦病、遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease)、法布瑞氏症(Fabry disease)、施特勞斯勒-沙因克氏症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、乾眼症、乾燥症(Sjogren's disease)、骨質疏鬆症、骨質減少、骨癒合及骨

生長、骨修復、骨再生、減少骨吸收、增加骨沉積、戈勒姆症候群(Gorham's Syndrome)、氯離子通道病、先天性肌強直、巴特氏症候群III型(Bartter's syndrome type III)、登特病(Dent's disease)、過度驚嚇症(hyperekplexia)、癲癇、過度驚嚇症、溶小體貯積症、安格曼症候群(Angelman syndrome)、原發性纖毛運動障礙(PCD)、伴有內臟易側之PCD、未伴有內臟易側之PCD及纖毛髮育不全。

【0136】 此類疾病及疾患包括但不限於：囊性纖維化、先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)、急性、復發性或慢性胰臟炎、播散性支氣管擴張、氣喘、過敏性肺麴黴病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性鼻竇炎、乾眼症、蛋白質C缺乏症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、1型乳糜微粒血症、輕度肺部疾病、脂質加工缺陷、1型遺傳性血管性水腫、凝血纖溶病、遺傳性血色素沉著病、CFTR相關代謝症候群、慢性支氣管炎、便秘、胰臟功能不全、遺傳性肺氣腫及修格蘭氏症候群。在一些實施例中，疾病係囊性纖維化。

【0137】 本文提供了治療囊性纖維化之方法，該方法包含向有需要之個體投與如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文亦提供了減輕囊性纖維化之嚴重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體有發展囊腫纖維化之風險，且在個體囊腫纖維化症狀發作之前進行投與。

【0138】 本文提供了如本文揭示之化合物，用於治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患。本文亦提供了如本文揭示之化合物用於製造用於治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之藥物之用途。

【0139】 本文提供了用於量測活體外或活體內生物樣品中CFTR或其片段之活性之套組。該套組可含有：(i) 如本文揭示之化合物，或包含所揭示之化合物之醫藥組合物，以及(ii) 針對以下之說明：a) 使化合物或組合物與生物樣品接觸；以及b) 量測該CFTR或其片段之活性。在一些實施例中，生物樣品係自哺乳

動物獲得之活檢材料或其提取物；血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液、其他體液或其提取物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

組合治療

【0140】 如本文所用，術語「組合療法」意謂向個體(例如，人類)投與兩種或更多種CFTR調節劑，或一種CFTR調節劑及一種劑諸如抗生素、ENaC抑制劑、GSNO (S-亞硝基硫醇，s-亞硝基谷胱甘肽)還原酶抑制劑及CRISPR Cas校正療法或系統(如US 2007/0022507及其類似者中所述)。在一些實施例中，組合療法包括將本文所述之化合物與調節CFTR蛋白或ABC蛋白活性之化合物(例如，如WO2018167690A1及其類似者中所述)一起投與。

【0141】 在某些實施例中，治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之方法包含將如本文揭示之化合物與一或多種其他治療劑聯合投與。在一些實施例中，投與了一種其他治療劑。在其他實施例中，投與了至少兩種其他治療劑。

【0142】 在某些實施例中，預防由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之方法包含將如本文揭示之化合物與一或多種其他治療劑聯合投與。在一些實施例中，投與了一種其他治療劑。在其他實施例中，投與了至少兩種其他治療劑。

【0143】 額外之治療劑包括例如ENaC抑制劑、溶黏蛋白劑、黏液流變學調節劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、離子通道調節劑、基因或mRNA療法中使用之治療劑、減少氣道表面液體及/或降低氣道表面PH之劑、CFTR校正劑及CFTR增效劑或其他調節CFTR活性之劑。其他治療劑包括脂質體組成組分(諸如WO2012/170889中所述之彼等)、促進RNA裂解之雜交寡核苷酸(諸如WO2016/130943中所述之彼等)以及調節基因表現之單鏈寡核苷酸(如WO2016/130929中所述)。

【0144】 在一些實施例中，至少一種額外之治療劑選自一或多種CFTR調節劑、一或多種CFTR校正劑及一或多種CFTR增效劑。

【0145】 額外之治療劑之非限制性實例包括VX-770 (Ivacaftor)、VX-809 (魯瑪卡托(Lumacaftor)，3-(6-(1-(2,2-5-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸)、VX-661 (替扎卡夫特(Tezacaftor)，1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-N-[1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-2-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-1H-吲哚-5-基]-環丙烷甲醯胺)、VX-983、VX-152、VX-440、VX-445、VX-659、VX-371、奧卡比(Orkambi)、阿塔魯倫(Ataluren) (PTC 124) (3-[5-(2-氟苯基)-1,2,4-氧雜二唑-3-基]苯甲酸)、PTI-130 (Proteostasis)、PTI-801、PTI-808、PTI-428、N91115.74 (cavosonstat)、WO2011113894中描述之QBW251 (Novartis)化合物、化合物N30藥物(例如，WO 2014/186704)、氘代伊伐卡托(例如，CTP-656或VX-561)、GLPG 2222、GLPG2451、GLPG3067、GLPG2851、GLPG2737、GLPG 1837 (N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺)、GLPG 2665 (Galapagos)、FDL 169 (Flatley Discovery lab)、FDL 176、FDL438、FDL304、FD2052160、FD1881042、FD2027304、FD2035659、FD2033129、FD1860293、CFFT-Pot01、CFFT-Pot-02、P-1037、甘油、苯丁酸及其類似者。

【0146】 額外之治療劑之非限制性實例包括美國專利申請案第62/944,141號、第62/944,158號及第62/944,188號中揭示之化合物，該等專利中之個者都以引用之方式整體併入。

【0147】 消炎劑之非限制性實例係N6022 (3-(5-(4-(1H-咪唑-1-基)10-苯基)-1-(4-胺甲醯基-2-甲基苯基)-'H-吡咯-2-基)丙酸)、布洛芬(Ibuprofen)、勒那巴姆(Lenabasum) (anabasum)、阿西魯司特(Acebilustat) (CTX-4430)、LAU-7b、POL6014、二十二碳六烯酸、α-1抗胰蛋白酶、西地那非(sildenafil)。額外之治療劑亦包括但不限於溶黏蛋白劑、黏液流變學調節劑(諸如高滲鹽水、甘露醇及基於寡糖之療法)、支氣管擴張劑、抗感染藥(諸如他唑巴坦(tazobactam)、哌拉西林

(piperacillin)、利福平(rifampin)、美羅培南(meropenum)、頭孢他啶(ceftazidime)、阿曲南(aztreonam)、妥布黴素(tobramycin)、磷黴素(fosfomycin)、阿奇黴素(azithromycin)、阿米替林(amitriptyline)、萬古黴素(vancomycin)、鎵及黏菌素(colistin))、抗感染劑、消炎劑、除本揭露之化合物以外之CFTR調節劑及營養劑。額外之治療劑可包括用於囊性纖維化之共病疾患之治療藥物，該等共病疾患諸如胰臟外分泌功能不全，其可用胰脂肪酶(Pancrelipase)或脂肪胺酶(Liprotamase)進行治療。

【0148】 CFTR增效劑之實例包括但不限於伊伐卡托(VX-770)、CTP-656、NVS-QBW251、FD1860293、GLPG2451、GLPG1837及N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺。增效劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2005120497、WO2008147952、WO2009076593、WO2010048573、WO2006002421、WO2008147952、WO2011072241、WO2011113894、WO2013038373、WO2013038378、WO2013038381、WO2013038386、WO2013038390、WO2014180562、WO2015018823以及美國專利申請案序列第14/271,080號、第14/451,619號及第15/164,317號。

【0149】 校正劑之非限制性實例包括魯瑪卡托(VX-809)、1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-N-{1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)、VX-983、GLPG2222、GLPG2665、GLPG2737、VX-152、VX-440、FDL169、FDL304、FD2052160及FD2035659。校正劑之實例亦揭示於US20160095858A1及美國申請案序列第14/925,649號及第14/926,727號中。

【0150】 在某些實施例中，額外之治療劑係CFTR增強劑。CFTR增強劑增強已知CFTR調節劑(諸如增效劑及校正劑)之效果。CFTR增強劑之實例包括PTI130及PTI-428。增強劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2015138909及

WO2015138934。

【0151】 在某些實施例中，額外之治療劑係一種藉由阻斷通道直接地或藉由調節蛋白酶間接地降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性之劑，該等蛋白酶(例如，絲胺酸蛋白酶、通道激活蛋白酶)導致ENaC活性增加。此類劑之示例包括卡莫司他(camostat)(一種胰蛋白酶樣蛋白酶抑制劑)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、Aerolytic、阿米洛利(amiloride)、AZD5634及VX-371。降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性之額外劑可見於例如PCT公開案第WO2009074575號及第WO2013043720號；以及美國專利第8,999,976號中。

【0152】 在一個實施例中，ENaC抑制劑係VX-371。

【0153】 在一個實施例中，ENaC抑制劑係SPX-101 (S18)。

【0154】 在某些實施例中，式(A)化合物與第二治療劑之組合可在治療癌症及腺苷介導之其他疾病或病症中具有協同效應。在其他實施例中，該組合可具有加性效應。

範例

【0155】 縮寫：

Boc：三級丁氧基羰基

DEA：二乙胺

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DMSO：二甲亞碸

dppf：1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵

DTT：二硫蘇糖醇

ESI：電噴灑電離

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽

HPLC：高效液相層析

LC-MS：液相層析-質譜

NIS：*N*-碘琥珀醯亞胺

Pd/C：碳載鈀

SFC：超臨界流體層析

TBS：三級丁基二甲基矽基

TIPS：三異丙基矽基

THF：四氫呋喃

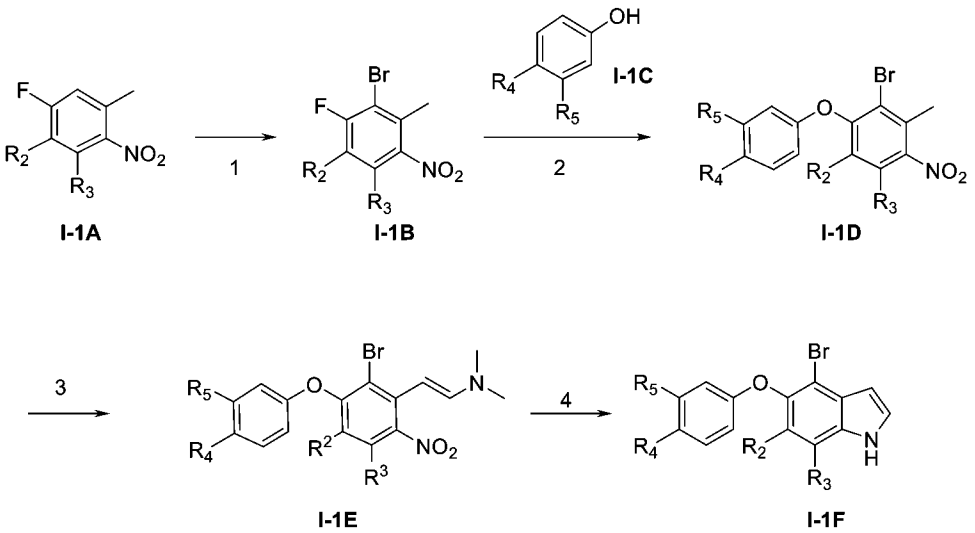
THP：四氫吡喃

Ts：甲苯磺醯基

一般程序

【0156】 結合以下合成方案及方法可更好地理解本揭露之化合物，該等合成方案及方法說明了藉以製備式(A)化合物之手段。本揭露之化合物可藉由方案I至方案VII中所示之多種合成程序來製備。

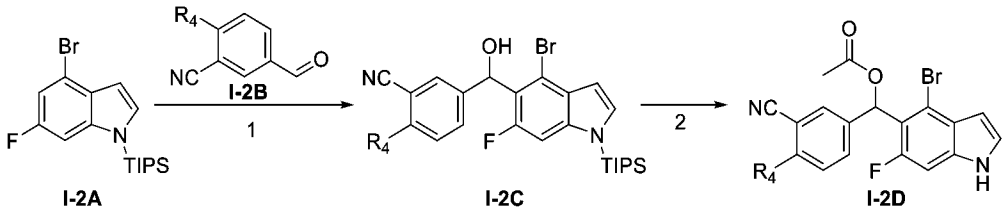
方案I-1：吲哚合成1



【0157】 中間物**I-1F**可如方案I-1中所示來製備。將經適當取代之甲基硝基苯**(I-1A)**溴化(步驟1)，得到溴化物**I-1B**。將化合物**I-1B**與苯酚**I-1C**縮合(步驟2)，

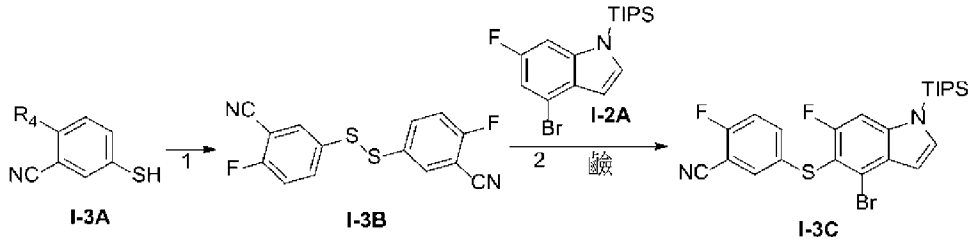
得到**I-1D**。用N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛處理**I-1D** (步驟3)形成**I-1E**，然後進行還原-環化(步驟4)產生**I-1F**。

方案I-2：吲哚合成2



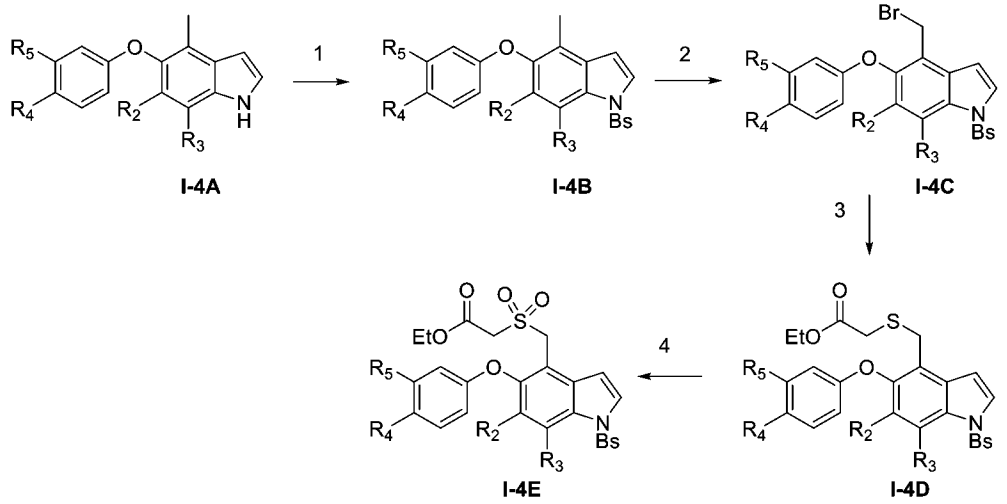
【0158】 溴吲哚中間物**I-2D**可根據方案**I-2**合成。將三異丙基矽基保護之吲哚**I-2A**用強鹼如二異丙基醯胺鋰或二(三甲基矽基)醯胺鋰去質子化，然後用醛**I-2B**處理(步驟1)，形成**I-2C**。乙醯基保護醇I-2C得到**I-2D**。

方案I-3：吲哚合成3



【0159】 使用相似之方法製備中間物**I-3C**。將硫醇**I-3A**氧化為二硫醚**I-3B**，然後用強鹼處理，使吲哚**I-2A**發生位置特異性去質子化，得到**I-3C**。

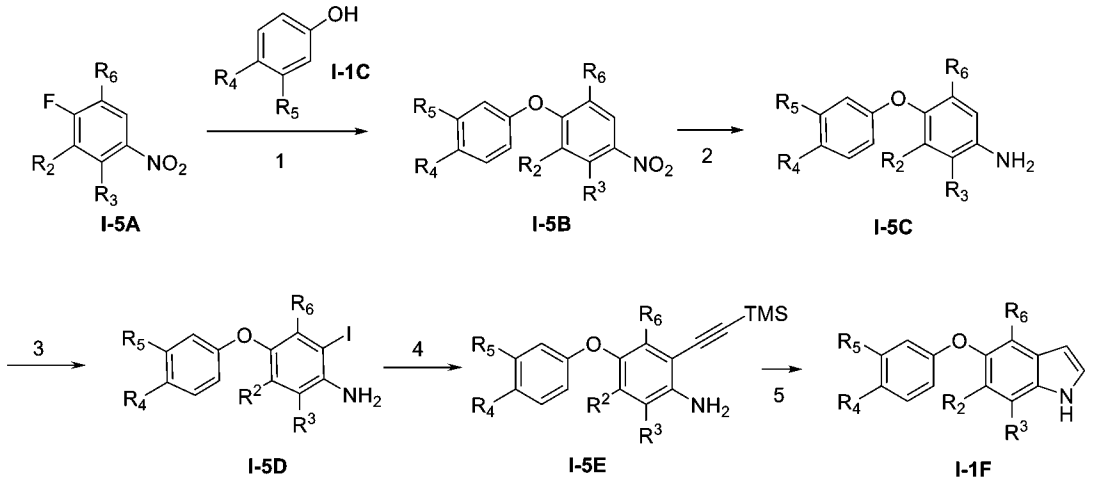
方案I-4：吲哚合成4



【0160】 如方案**I-4**中所示，中間物**I-4E**在4步驟順序中製備。保護吲哚(步驟1)，然後溴化甲基(步驟2)，得到中間物**I-4C**，用硫乙酸乙酯處理(步驟3)，形成

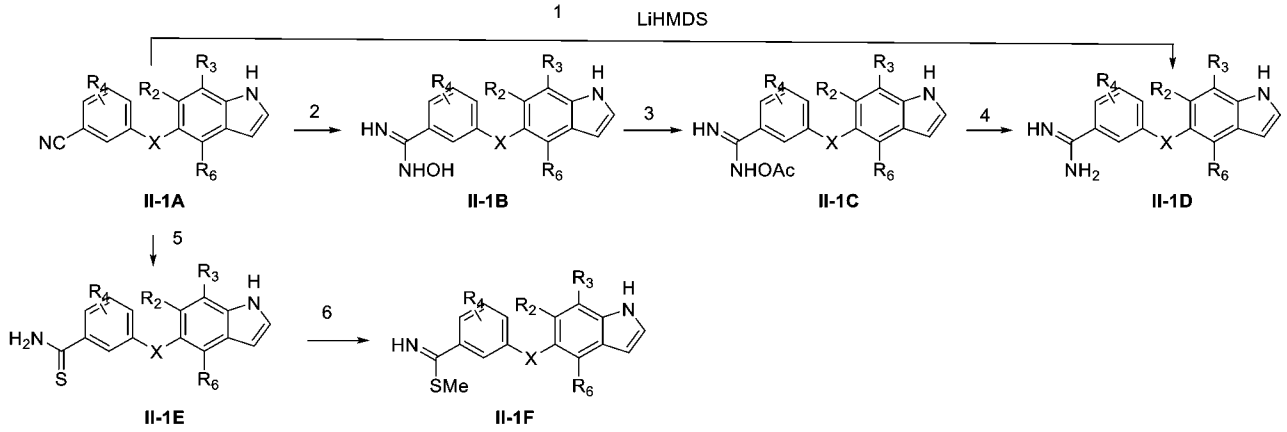
I-4D。氧化**I-4D**得到**I-4E**。

方案I-5：吲哚合成5



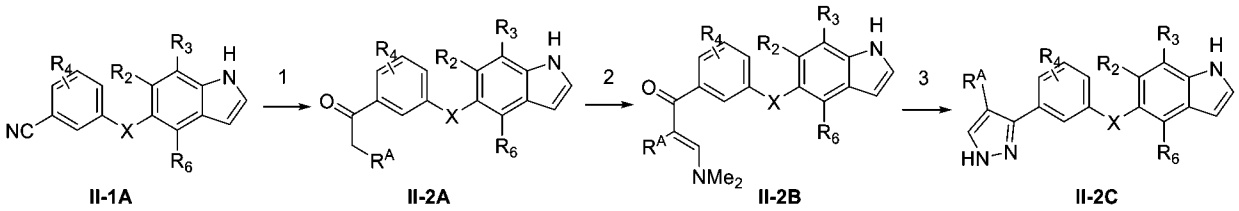
【0161】 方案**I-5**描述了製備中間物**I-1F**之替代方法。將中間物**I-5A**與苯酚**I-1C**縮合(步驟1)，生成中間物**I-5B**。將硝基還原成胺(步驟2)得到**I-5C**，將碘引入其中(步驟3)得到中間物**I-5D**。然後將中間物**1-5D** 與受保護之乙炔偶聯，生成中間物**I-5E** (步驟4)。**I-5E**之環化(步驟5)生成關鍵中間物**I-1F**。

方案II-1：脒、硫醯胺及硫代亞胺酸甲酯(Methyl Imidothioate)之合成



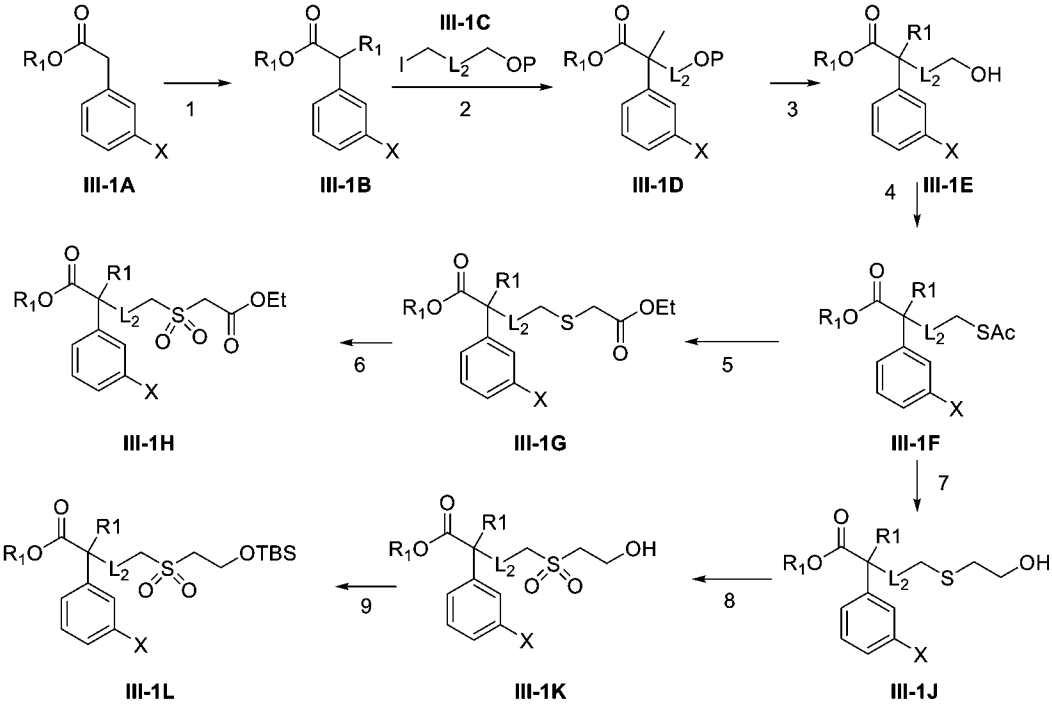
【0162】 中間物脒**II-1D**在經雙(三甲基矽基)醯胺鋰處理(步驟1)後，可由相應之腈**II-1A**一步製備。替代地，脒**II-1D**亦可由三步驟順序製備。將羥胺添加到腈**II-1A**中，得到羥基脒(步驟2)。乙醯化(步驟3)，然後氫化，得到脒**II-1D**。腈可替代地轉化為硫醯胺**II-1E** (步驟5)。在將硫醯胺用活性甲基源(諸如碘甲烷)處理後，形成硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(Methyl benzimidothioate) (步驟6)。

方案II-2：吡唑之合成



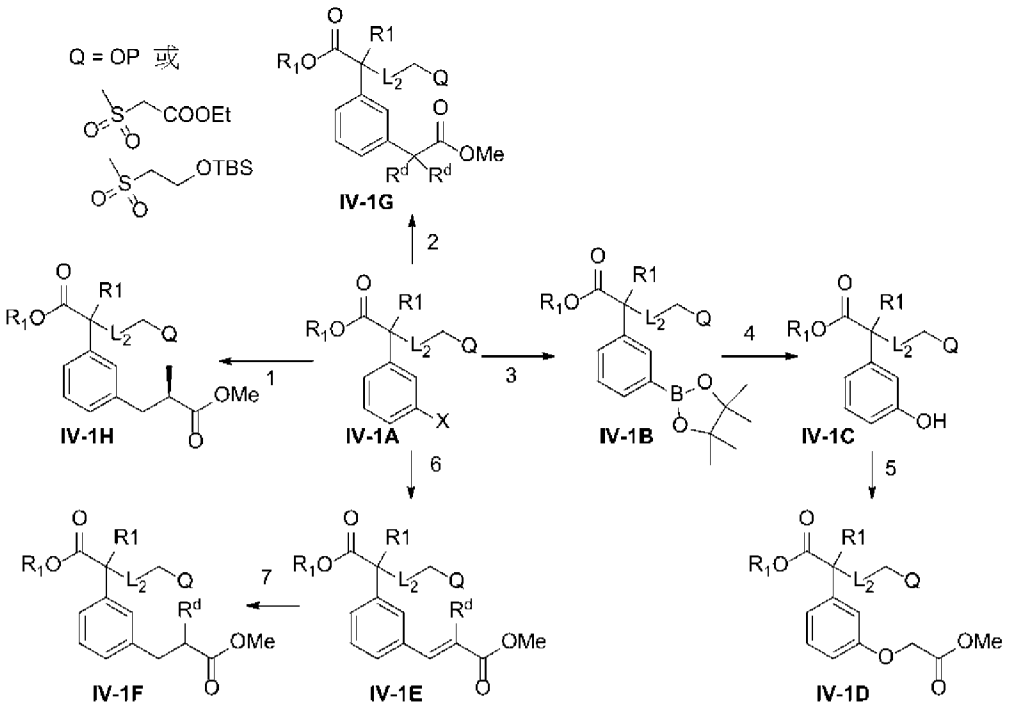
【0163】 中間物**II-2C**可通過三步驟順序合成。由腈**II-1A**或另一相關前驅物製備之酮**II-2A** (步驟1)與二甲基甲醯胺二甲基縮醛縮合(步驟2)。將所得之亞胺與肼環化(步驟3)，形成吡唑**II-2C**。

方案III-1：含四級碳中心之碸之合成



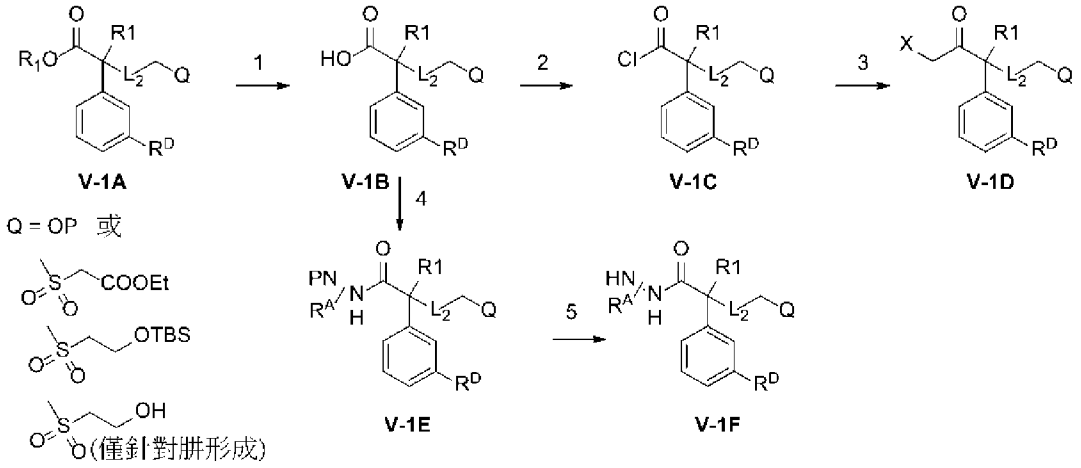
【0164】 中間物**III-1K**、**III-1L**、**III-1H**之合成在方案III-1中示出。對苯乙酸進行單取代，形成**III-1B** (步驟1)。用適當之碘化物進行取代(中間物**III-1C**，步驟2)，得到**III-1D**。去保護(步驟3)，然後進行光延反應(步驟4)，得到**III-1F**。*原位*生成硫醇，然後添加相應之親核劑(步驟5)，形成中間物**III-1G**及**III-1J**。由適當之氧化劑氧化分別形成**III-1H**及**III-1K**。對**III-1K**進行TBS保護，得到**III-1L**。

方案IV-1：裝配烷基或烷氧基酸鏈



【0165】 烷基酸鏈之裝配在方案IV-1中說明。使用根岸偶聯反應(Negishi coupling)或其他相似之偶聯反應自鹵化物**(IV-1A)**形成**IV-1G** (步驟2)及**IV-1H** (步驟1)。進行赫克反應(Heck reaction) (步驟6)，然後進行氫化(步驟7)，得到**IV-1F**。烷氧基類似物**IV-1D**係自硼酸酯氧化為苯酚(步驟4)，然後進行烷基化(步驟5)製備而成。

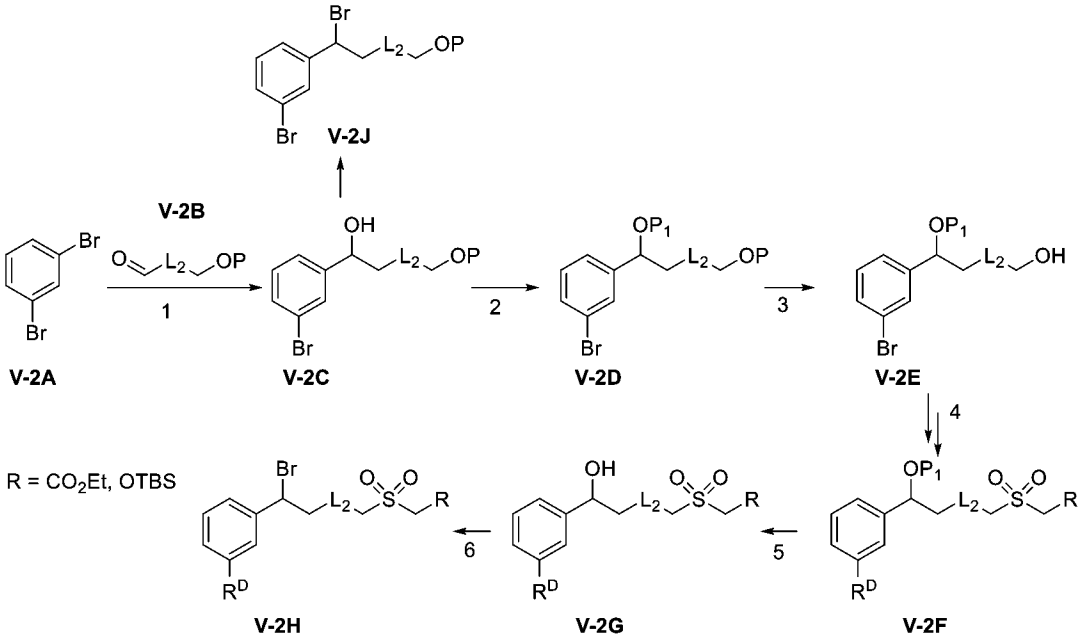
方案V-1：酸衍生物形成



【0166】 酸**V-1B**係由相應之酯**V-1A**藉由酸處理(當R1係三級丁基時)、皂化(當R1係烷基如甲基或乙基時)或氫化(當R1係苄基時)進行脫保護而獲得的。溴酮或氯酮**V-1D**由相應之酸**(V-1B)**經由醯氯(步驟2)製備而成。將醯氯**V-1C**用重氮

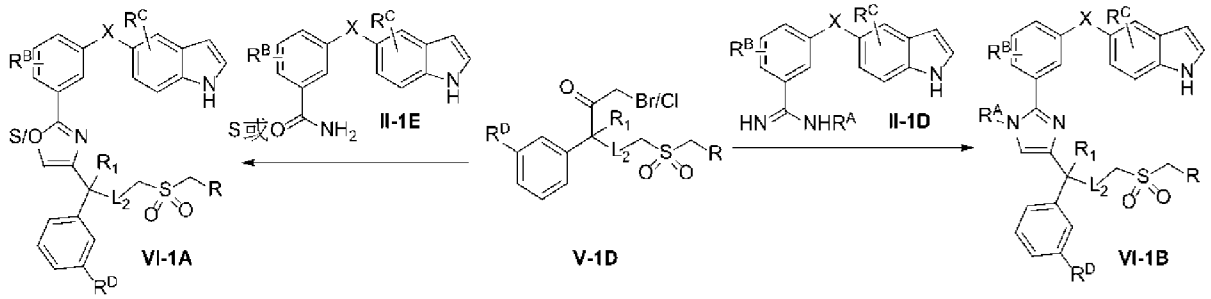
甲烷處理，然後與1,4-二噁烷中之氯化氫或乙酸中之氫溴酸反應，得到溴酮或氯酮**V-1D** (步驟3)。酸**V-1B**亦可藉由與受保護之(單取代之)肼偶聯(步驟4)，然後進行去保護(步驟5)直接轉化為(單取代之)醯肼。

方案V-2：醇/溴化物中間物



【0167】 中間物**V-2C**、**V-2J**、**V-2G**及**V-2H**用於合成相應之吡唑大環化合物。方案V-2說明了其製備方法。對**V-2A**進行單金屬-鹵素交換，然後用醛**V-2B**處理(步驟1)，得到醇**V-2C**，其可轉化為溴化物**V-2J**。二級醇之保護(步驟2)及一級醇之去保護(步驟3)得到**V-2E**。使用如方案III中所述之相似順序，自**3-1E**至**3-1H**或自**3-1E**至**3-1L**，獲得**V-2F**。對**V-2F**進行去保護，得到**V-2G** (步驟5)。對**V-2G**進行溴化(步驟6)，得到溴化物**V-2H**。

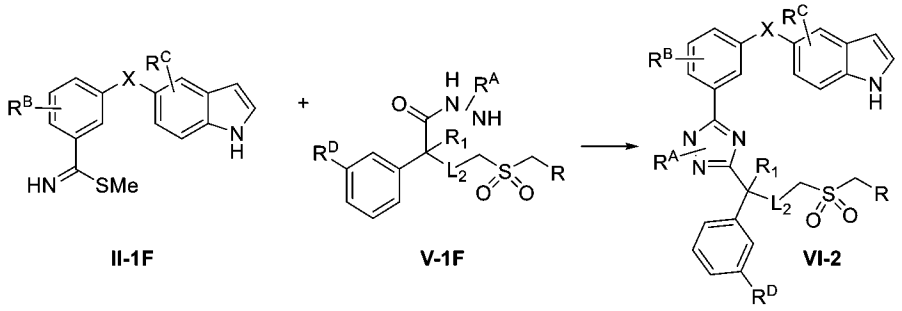
方案VI-1：B環之形成1



【0168】 方案**VI-1**展示環B之咪唑、噁唑及噻唑環系統之製備。亞胺**II-1D**

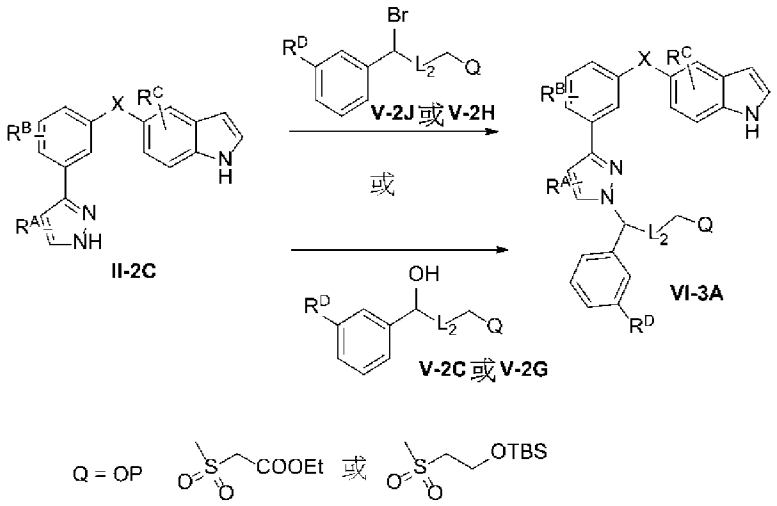
與溴酮或氯酮**V-1D**之反應(步驟1)得到**VI-1B**。使硫醯胺/醯胺**(II-1E)**與溴酮或氯酮**V-1D**反應，然後進行環化(步驟2)，得到噁唑或噻唑**VI-1A**。

方案VI-2：三唑之形成



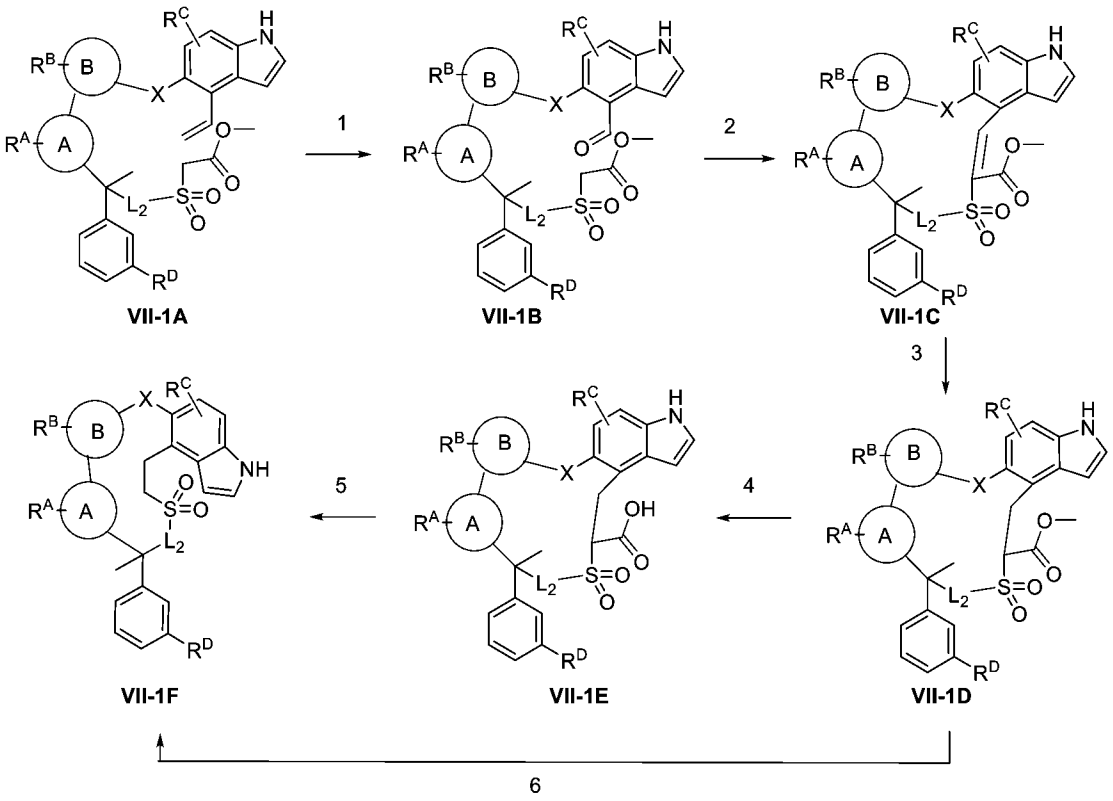
【0169】 經取代或未經取代之三唑中間物VI-2係通過醯肼**V-1F**與**II-1F**反應，然後進行*原位*環化製備的，如方案**VI-2**中所示。

方案VI-3：吡唑之形成



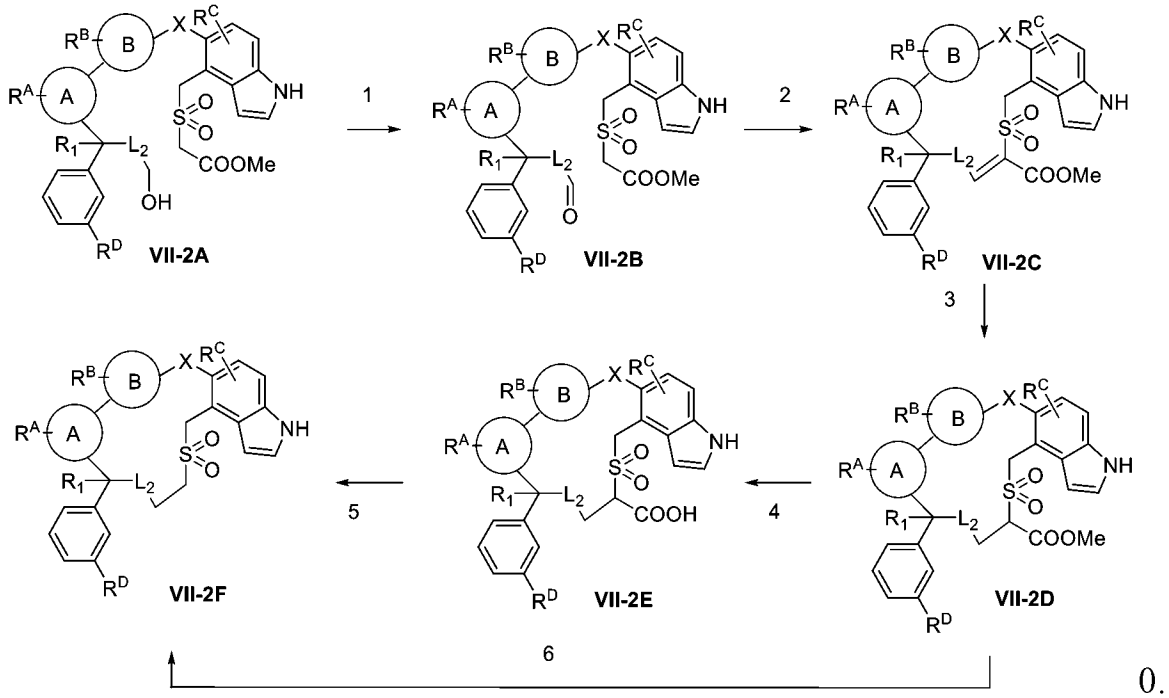
【0170】 **VI-3A**既可在鹼之存在下由相應之溴化物**V-2J**或**V-2H**製備，亦可通過醇**V-2C**或**V-2G**進行光延型反應製備，如方案**VI-3**中所示。

方案VII-1：通過縮合進行大環化



【0171】 如方案VII-1中所示，可通過醛縮合實現大環化。乙烯基吲哚**VII-1A**在兩步驟二羥基化-氧化順序中經氧化為醛(步驟1)。醛**VII-1B**在催化劑諸如哌啶-**乙酸之存在下進行分子內縮合**，提供大環烯烴**VII-1C** (步驟2)。烯烴**VII-1C之氫化(步驟3)**形成酯**VII-1D**。酯**VII-1D**之皂化(步驟4)得到酸**VII-1E**。**VII-1E**之脫羧(步驟5)形成**VII-1F**。酯**VII-1D**亦可在標準反應條件下，用催化劑諸如氯化鋰進行一步脫羧(步驟6)，得到**VII-1F**。

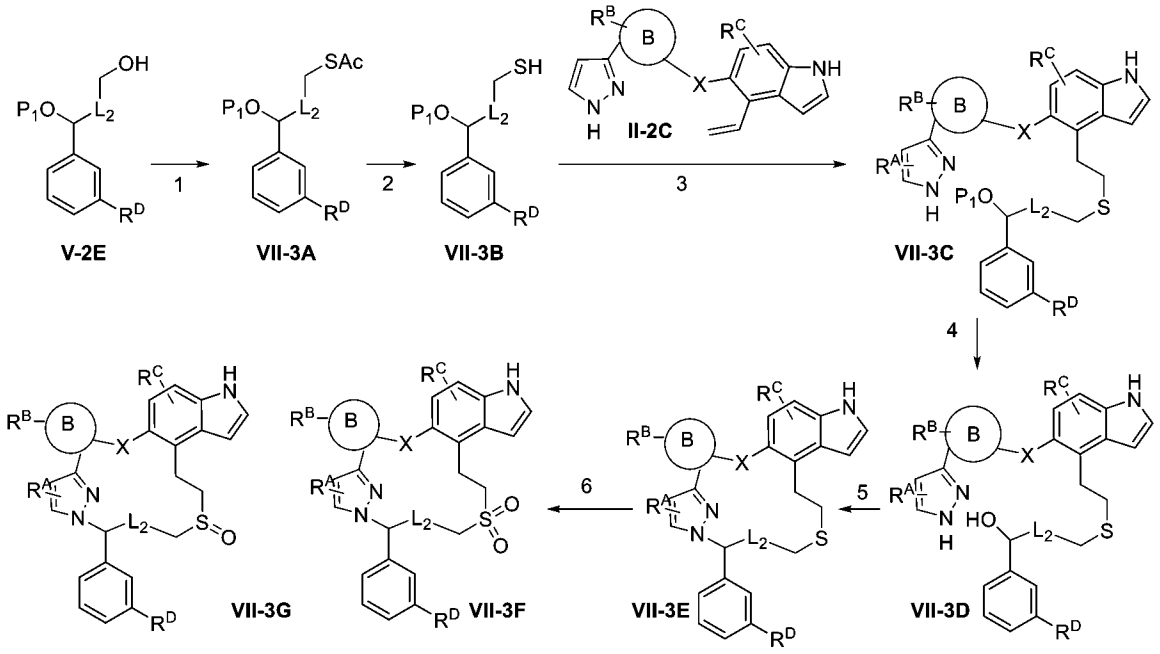
方案VII-2：通過縮合進行大環化(II)



0.

【0172】 通過醛縮合進行之替代版本之大環化在方案**VII-2**中示出。使用氧化劑(如2-**碘氧基苯甲酸**)將醇**VII-2A**氧化為醛**VII-2B** (步驟1)。按照與方案VII-1相同之順序進行，在3或4個額外步驟後獲得大環**VII-2F**。

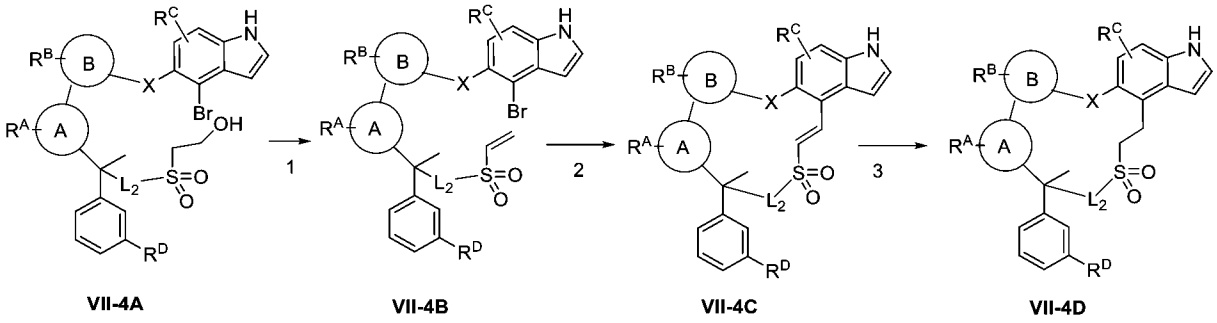
方案VII-3：通過光延反應進行大環化



【0173】 對於吡唑及相關大環，可使用光延條件進行大環化，如方案VII-3中所示。醇**V-2E**藉由光延反應或藉由兩步驟順序(將醇轉化為良好之離去基團如碘基、溴基、甲磺酸基，然後與親核劑如乙烷硫代酸鈉反應)轉化為硫代酯**VII-**

3A (步驟1)。硫醇**VII-3B**由硫酯**VII-3A**之水解形成。將硫醇**VII-3B**用乙烯基**II-2C**處理(步驟3)形成硫醚**VII-3C**。醇**VII-3C**之去保護(步驟4)形成醇**VII-3D**。醇**VII-3D**之大環化藉由適合之光延試劑促進(步驟5)，得到大環硫醚**VII-3E**，其可經氧化(步驟6)得到碸**VII-3F**或亞碸**VII-3G**。

方案VII-4：通過赫克反應進行大環化



【0174】 如方案VII-3中所示，亦可通過赫克反應實現大環化。醇碸**VII-4A**通過形成甲磺酸酯脫水(步驟1)，來形成乙烯基碸**VII-4B**。在適當之催化劑下之赫克反應提供大環乙烯基碸**VII-4C** (步驟2)。乙烯基碸之氫化(步驟3)提供碸**VII-4D**。

分析方法：

【0175】 分析程序1H NMR光譜由Bruker AC 400 MHz儀器記錄。化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)引述，且耦合常數(J)以赫茲(Hz)引述。

【0176】 使用了以下液相層析-質譜(LC-MS)方法。

LC-MS方法001：

【0177】 對於液相層析部分，使用Waters之UPLC Acquity設備，並與Waters之質譜儀ZMD聯用，獲得了光譜。此系統由MassLynx v4.1軟體試運行。在220 nm處進行UV偵測。液相層析部分之操作條件如下：管柱：Assentis Express C18 50 x 2.1 mm, 2.7μ Supelco 溶析液：A路：水 + 0.02%三氟乙酸；B路：乙腈 + 0.014%三氟乙酸；梯度：T0 min：2%B，T1 min：98%B，T1.3 min：98%B，T1.33 min：2%B，T1.5 min：後續進樣；流率：1 mL/min；溫度：55°C。SQD：ESI+ 30V UV：

220nm 進樣：0. 2μl。

LC-MS方法002：

【0178】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.8 min內升至95% B，95% B持續1.7 min。流率：1.8 ml/min。管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 x 3 mm。柱溫：40°C。偵測：UV (214 nm，254 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-MS方法003：

【0179】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法004：

【0180】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：45°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法005：

【0181】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%B在1.5 min內升至95% B，95% B持續3.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：45°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1500 amu)。

LC-MS方法006：

【0182】 LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在2.2 min內升至95% B，95% B持續2.8 min，在0.01 min

內返回至5% B；流率：2.2 ml/min；管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e, 50 * 3 mm；柱溫：40℃；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1300 amu)。

LC-MS方法007：

【0183】 LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：10% B持續0.2 min，在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法008：

【0184】 移動相：A：水(0.1% NH_4HCO_3) B：乙腈 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：2 mL/min 管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 um

LC-MS方法009：

【0185】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在2.2 min內升至95% B，95% B持續2.8 min 流率：2.2 ml/min 管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 mm x 3mm

LC-MS方法010：

【0186】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨) B：乙腈 梯度：5%在2.0 min內升至95% B，95% B持續3 min。流率：1.8 ml/min，管柱：XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um。

LC-MS方法011：

【0187】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01% 三氟乙酸)；梯度：5% B持續0.2 min，在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5%；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃。

LC-MS方法012：

【0188】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸)，梯度：10% B持續0.2 min，在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um；箱溫：50℃；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法013：

【0189】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B持續0.2 min，在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 ml/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃。

LC-MS方法014：

【0190】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.2 min內升至95% B，95% B持續0.8 min；流率：1.8 ml/min；管柱：Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 um；柱溫：40℃，偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110 - 1300 amu)；

LC-Mass方法015：

【0191】 A：水(10 mM碳酸氫銨) B：乙腈；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：1.8 mL/min；管柱：XBridge, 3.5 μm, 50*4.6 mm；箱溫：50℃。

LC-Mass方法016：

【0192】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：1.8 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5 μm；箱溫：50℃。

LC-Mass方法017：

【0193】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：

5% B持續0.2 min，在1.5 min內升至95%B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：50℃。

LC-Mass方法018：

【0194】 管柱：SunFire C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(0.05%三氟乙酸)；B： 乙腈(0.05%三氟乙酸)； 梯度：B在1.3 min中從5%到100%，2 mL/min；溫度：50℃。

LC-Mass方法019：

【0195】 移動相：A = 2.5 mM三氟乙酸/水，B = 2.5 mM三氟乙酸/乙腈；梯度：B = 1.0 min內10%-95%；流率：1.5 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 30 x 4.6 mm, 2.5 μm。

LC-Mass方法020：

【0196】 移動相：管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 2.7 μm)；移動相：水(0.01%三氟乙酸) (A) /乙腈(0.01%三氟乙酸) (B)；溶析程序：梯度：B在3 min中從5%到95%，95%之B持續2 min；在0.01 min內返回，2.0 mL/min。溫度：50℃。偵測：UV：(214 nm及254 nm)及MS (ESI，正模式，110至1200 amu)。

LC-Mass方法021：

【0197】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸) 梯度：10% B在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：2 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法022：

【0198】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸) 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：XBridge C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法023：

【0199】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；柱溫：50℃；管柱：Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法024：

【0200】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)，B：乙腈；梯度：10%在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至10% B；流率：1.5 mL/min；柱溫：50℃；管柱：XBridge C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm。

LCMS方法025：

【0201】 管柱：SunShell, C18管柱, 2.6 μm, 4.6 × 30 mm；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續0.7 min；流率：2.5 mL/min；箱溫：50℃；質量範圍：110-1300。

LCMS方法026：

【0202】 管柱：XBridge, C_{18}管柱, (4.6 × 50 mm, 3.5 μm)；移動相：水(10 mM碳酸氫銨) (A) /乙腈(B)；溶析程序：梯度：B在1.5 min內從10%到95%，95%持續1.5 min且在0.01 min內返回至10%，1.8 mL/min；溫度：50℃；偵測：UV (214 nm及254 nm)及MS (ESI，POS模式，70至900 amu)。

LC-Mass方法027：

【0203】 移動相：水(10 mM碳酸氫銨) (A)/乙腈(B)；梯度：B = 5% B在1.4 min內升至95% B，95% B持續1.6 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 μm。柱溫：50℃。

LC-Mass方法028：

【0204】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.8 min內升至95% B，95% B持續1.7 min。流率：1.8 mL/min；管柱：Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 μm。柱溫：40℃。偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，

POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法029：

【0205】 移動相：水(0.1%三氟乙酸) (A)/乙腈(B)；梯度：B = 5% B在0.8 min內升至95% B，95% B持續1.2 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 µm。柱溫：50℃。

LC-Mass方法030：

【0206】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈；梯度：5%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge C18, 3.5 µm, 4.6 * 50 mm，柱溫：50℃，偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法031：

【0207】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續0.7 min；流率：1.8 mL/min；管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 mm * 3 mm；柱溫：40℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法032：

【0208】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在2.5 min內升至95% B，95% B持續2.5 min。流率：2.0 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 µm；柱溫：45℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法033：

【0209】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.3 min內升至95% B；95% B持續1.2 min。流率：2.2 mL/min；管柱：Chromolith Fast Gradient RP-18e 3*50 mm。柱溫：40℃。

LC-Mass方法034：

【0210】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.7 min；流率：2.0 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法35：

【0211】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在1.0 min內升至95% B，95%B持續1 min；流率：1.6 mL/min；管柱：Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm 柱溫：50°C；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)

LC-Mass方法36：

【0212】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.78 min 流率：1.6 mL/min；管柱：Agilent Poroshell, 30*3.0 mm, 2.7 μm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)

LC-Mass方法37：

【0213】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在9 min內升至95% B，95% B持續6 min；流率：1 mL/min；管柱：Sunfire C18 150*4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：45°C；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法38：

【0214】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在2.5 min內升至95% B，95% B持續2.5 min；流率：2 mL/min；管柱：Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm；柱溫：50°C；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300amu)

LC-Mass方法39：

【0215】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：20% B在2 min內升至95% B，95% B持續3 min。流率：2 mL/min。管柱：Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm。柱溫：50°C。偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法40：

【0216】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈 梯度：5%在1.4 min內升至95% B，95% B至2.90 min，在0.1 min內返回至5% B；流率：2.0 mL/min；管柱：X-Bridge C18, 4.6*50 mm,3.5 μm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1300 amu)。

LC-Mass方法41：

【0217】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.0 min內升至95% B，95% B持續0.8 min；流率：2.2 mL/min；管柱：Agilent Poroshell 120 EC-C18, 3.0*30 mm, 2.7 Micron；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法42：

【0218】 管柱：SunFire C18 (4.6x 50 mm,3.5 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：B在1.4 min中從10%到95%，95%之B持續1.6 min；流率：2 mL/min；溫度：50°C；偵測：UV (214 , 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法43：

【0219】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.4 min內升至95% B，95% B持續2.95 min，在0.05 min內返回至5% B；流率：2.0 mL/min；管柱：SunFire C18 3.5 μm 4.6*50 mm；柱溫：40°C。

LC-Mass方法44：

【0220】 移動相：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.05 min內升至95% B，95% B持續2.90 min，在0.05 min內返回至5% B；流率：1.6 mL/min；管柱：Proshell 120 EC-C18, 30*3 mm, 2.7 μm；箱溫：50°C；偵測：UV214，MASS 103-1000 amu。

LC-Mass方法45：

【0221】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈；梯度：10%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min；流率：2.2 ml/min；管柱：Kinetex 2.6 μm EVO C18 100A, 4.6 * 50 mm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法46：

【0222】 管柱：SUNFIRE C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) / B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；溶析程序：梯度：B在3 min內從5%到95%，95%持續2 min，2.0 ml/min。

LC-Mass方法47：

【0223】 管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 3.7 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；溶析程序：梯度：B在1.5 min內從5%到95%，2 ml/min；溫度：40°C；偵測：UV (214 nm，4 nm；254 , 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法48：

【0224】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95%B持續1.5 min；流率：2 ml/min；管柱：Poroshell 120 EC-C18, 4.6 * 50 mm, 4 μm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法49：

【0225】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在9 min內升至95% B，95% B持續6 min；流率：1 ml/min；管柱：Sunfire C18 150 * 4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：45℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法50：

【0226】 管柱：XBRIGE C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)。移動相：A：水(10 mmol碳酸氫銨) / B：乙腈。溶析程序：梯度：B在2.5 min內從10%到95%，1.8 ml/min。95%之B持續2.5 min。溫度：50℃。

LC-Mass方法51.

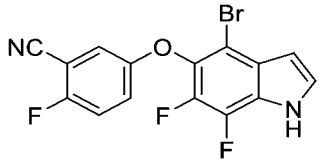
【0227】 管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 2.7 μm)。移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) / B：乙腈(0.01%三氟乙酸) (B)。溶析程序：梯度：B在1.4 min內從5%到95%，2.2 ml/min。95%之B持續1.6 min。溫度：50℃；偵測：UV (214, 4nm；254, 4nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法52.

【0228】 管柱：XBRIGE C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(10 mmol碳酸氫銨) / B：乙腈。溶析程序：梯度：B在8 min內從5%到95%，1.0 ml/min；95%之B持續7 min；B在0.1 min內返回至5%；溫度：40℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，50至1200 amu)。

製備中間物

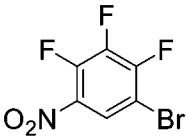
中間物1：5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0229】 向5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-((三甲基矽基)乙炔基)苯氧基)-2-氟

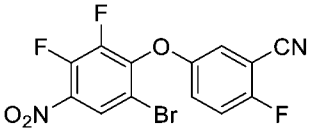
苯甲腈(中間物1E，700 mg，1.6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液中添加CuI (608 mg，3.2 mmol)，且在100℃下在手套箱中攪拌四小時。將反應混合物用水稀釋，且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法經二氧化矽純化，得到呈黃色固體之標題化合物(362 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H) ppm。

中間物1A：1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基苯



【0230】 在0℃下向1,2,3-三氟-4-硝基苯(30 g，169.5 mmol)在濃硫酸(150 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(24 g，84.7 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將混合物緩慢且小心地添加到冰水(600 g冰及100 mL水)中，使溫度保持在30℃以下，且用庚烷(300 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，庚烷)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(32 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (td, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H) ppm。

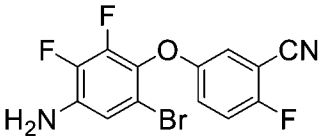
中間物1B：5-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0231】 在室溫下向1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基苯(中間物1A，32 g，125.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)中之溶液中添加2-氟-5-羥基苯甲腈(18.9 g，138.0 mmol)及碳酸鉀(26 g，1.5 mmol)且攪拌一小時。將反應混合物用水(300 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(250 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(15 g，30%)。MS: 373, 375 m/z $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

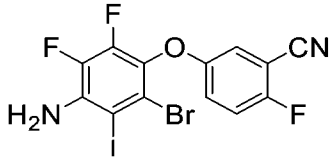
δ 8.30 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H) ppm。

中間物1C：5-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈



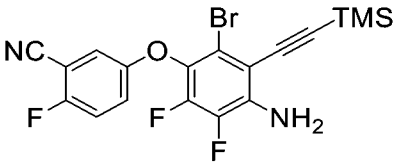
【0232】 向5-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1B，5 g，13.4 mmol)在乙醇(100 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加鐵粉(3 g，53.6 mmol)及氯化銨(5.8 g，107.5 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌四小時，冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。殘留物藉由急速層析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯，v/v，10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3 g，65%)。MS: 343, 345 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物1D：5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯氧基)-2-氟苯甲腈



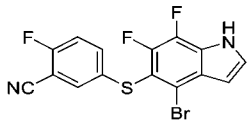
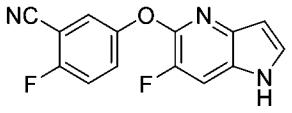
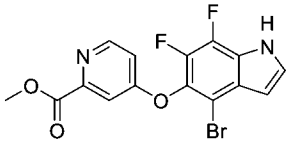
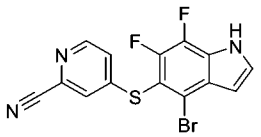
【0233】 向5-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1C，6.7 g，19.6 mmol)在乙酸(200 mL)中之溶液中添加NIS (4.4 g，19.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌三小時，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。殘留物藉由急速層析法經二氧化矽(石油醚/二氯甲烷，v/v，2/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(8.2 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.18 (m, 2H), 7.03-7.04 (m, 1H), 4.56 (s, 2H) ppm。MS: 469, 471 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物1E：5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-((三甲基矽基)乙炔基)苯氧基)-2-氟苯甲腈

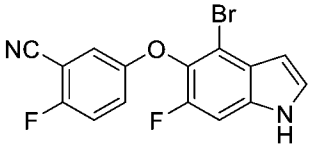


【0234】 向5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1D，8.1 g，17.3 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加三甲基矽基乙炔(3.4 g，34.6 mmol)、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (1.2 g，1.7 mmol)、CuI (323 mg，1.7 mmol)及三乙胺(3.5 g，34.6 mmol)。將反應混合物在氮氣下在30°C下攪拌三小時，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，8/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(5 g，64%)。MS: 439, 441 *m/z* $[M+H]^+$。

【0235】 利用針對中間物1及/或中間物1A至中間物1E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	LCMS (*m/z*)
1-1		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈	383, 385 $[M+H]^+$；RT：1.94 min。(LC-MS方法17)
1-2		2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲腈	272
1-3		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸甲酯	383, 385 $[M+H]^+$；RT：1.70 min。(LC-MS方法16)
1-4		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈	366, 368 $[M+H]^+$；RT：2.02 min。(LC-MS方法021)

中間物2：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

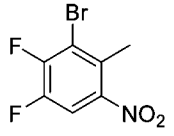


【0236】 步驟一：向中間物2B (124 g，336 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(1

L)中之攪拌溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(178 mL，159 g，1.34 mol)。五個相同之反應平行執行。將六個混合物各自在100°C下加熱六小時，然後冷卻至室溫，合併且倒入攪拌之冰水(20 L)中。在升溫至接近室溫之後，將懸浮液用乙酸乙酯(2 x 8 L)萃取。將合併之有機層用水(1 x 10 L)及鹽水(1 x 10 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈黑色油狀物之粗N,N-二甲基烯胺中間物(786 g，92%)，其不經純化即用於第二步驟。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 6.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H) ppm。

【0237】 步驟二：向粗烯胺(100 g，236 mmol)在乙酸(800 mL)及甲苯(800 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加矽膠(42.5 g)。將懸浮液升溫至50°C且在15分鐘內分批用鐵粉(132 g，2.36 mol)處理。在添加後，將混合物在100°C下加熱12小時，然後冷卻至室溫且通過矽藻土床抽吸過濾。將過濾劑用乙酸乙酯(共5 L)沖洗，且將合併之濾液在水(10 L)及乙酸乙酯(5 L)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 5 L)合併，用水(1 x 10 L)及鹽水(1 x 10 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到深棕色油狀物。所得之深棕色油狀物藉由自動急速層析法(1 kg矽膠管柱，含1-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(66.7 g，總共74%，兩個步驟)。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 8.41 (s, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 6.95-7.09 (m, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H) ppm。

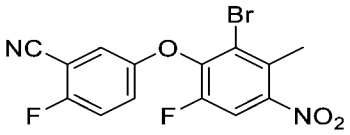
中間物2A：3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯



【0238】 向1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯(150 g，866 mmol)在三氟乙酸(800 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(136 g，476 mmol)及濃硫酸(200 mL；在3-4分鐘內)。利用相同量之反應物及溶劑，平行進行另外兩

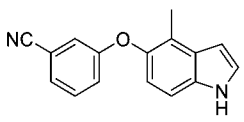
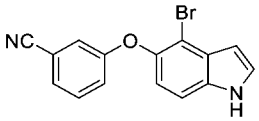
個溴化反應。在室溫下10小時之後，將三個反應合併，然後緩慢倒入碎冰及水(5 L)之攪拌漿料中。在冰完全融化後，將混合物用石油醚(2 x 4 L)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 5 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之油狀物藉由自動急速層析法(3 kg矽膠管柱，100%石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(417 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.68 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm。

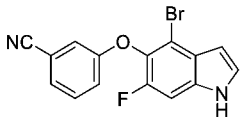
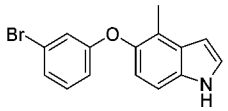
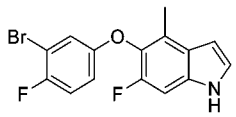
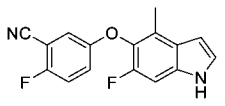
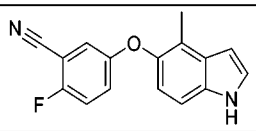
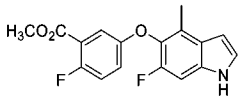
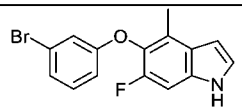
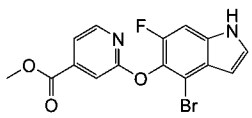
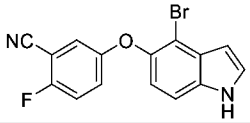
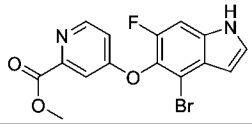
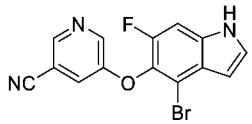
中間物2B：5-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈

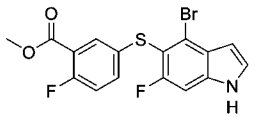
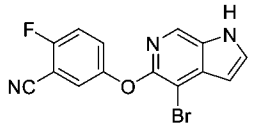
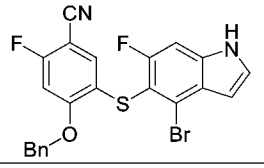


【0239】 向中間物2A (207 g，820 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(1 L)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-羥基苯甲腈(118 g，861 mmol)及碳酸鉀(227 g，1.64 mol)。第二相同之反應平行進行。將兩個混合物在100°C下加熱一小時，然後冷卻至室溫，合併且倒入攪拌之冰水(7 L)中。在升溫至室溫之後，將所得之懸浮液用乙酸乙酯(2 x 3 L)萃取。將合併之有機層用水(1 x 5 L)及鹽水(1 x 3 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈黃色固體之粗標題化合物，其不經純化即使用(585 g，97%)。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.01-7.02 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【0240】 利用針對中間物2及/或針對中間物2A及中間物2B描述之程序製備以下中間物。

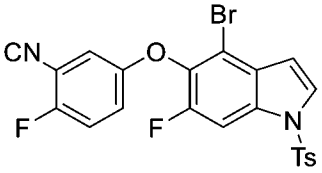
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$/^{1}H NMR
2-1		3-((4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	249 *m/z* [M+H]$^+$；(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.52-7.44 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm。
2-2		3-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	313, 315 *m/z* [M+H]$^+$；(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.50 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz,

			1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65-6.40 (m, 1H) ppm。
2-3		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	331, 333 m/z $[M+H]^+$
2-4		5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1H-吲哚	302, 304 m/z $[M+H]^+$；(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.41-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm。
2-5		5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-甲基-1H-吲哚	(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.29 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
2-6		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	285 m/z $[M+H]^+$；(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 4. 8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
2-7		2-氟-5-((4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	267 m/z $[M+H]^+$
2-8		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸甲酯	318 m/z $[M+H]^+$
2-9		5-(3-溴苯氧基)-6-氟-4-甲基-1H-吲哚	320, 322 m/z $[M+H]^+$
2-10		2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸甲酯	365, 367 m/z $[M+H]^+$
2-11		5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	331, 333 m/z $[M+H]^+$
2-12*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸甲酯	365, 367 m/z $[M+H]^+$
2-13		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)菸鹼甲腈	332, 334 $[M+H]^+$；RT：1.88 min。(LC-MS方法4)

2-14		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸甲酯	398, 400 [M+H]$^{+}$；RT：2.07 min。(LC-MS方法4)
2-15		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	332, 334 [M+H]$^{+}$；RT：1.76 min。(LC-MS方法40)
2-16		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈	471, 473 [M+H]$^{+}$；RT：2.46 min。(LC-MS方法17)

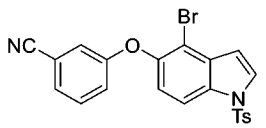
*還原二甲基胺基乙烯基硝基中間物以形成吲哚(針對中間物2描述之程序之第二部分)藉由室溫下之肼/鎳實現。

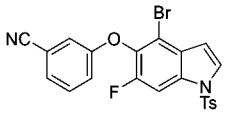
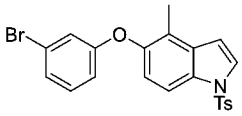
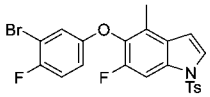
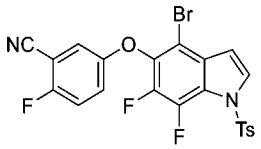
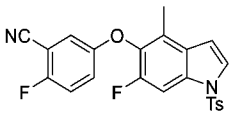
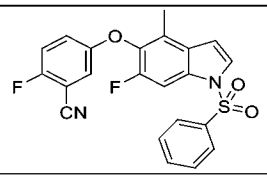
中間物3：5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



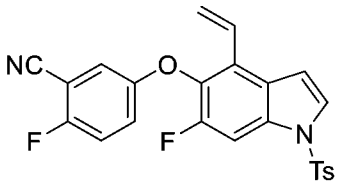
【0241】 在室溫下向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，72 g，264 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液中小心添加氫化鈉(12.7 g，317 mmol，純度60%)。將反應混合物攪拌30 min，然後分批添加4-甲基苯磺醯氯(47.2 g，247 mmol)，且繼續攪拌9.5小時。將反應用水(3 L)淬滅且用乙酸乙酯(2 L x 2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(144 g)。1H NMR: (400 MHz CDCl3) d 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。

【0242】 利用針對中間物3描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^{+}$/^{1}H NMR
3-1		3-((4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	467, 469 *m/z* [M+H]$^{+}$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.97 (d, , *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H),

			7.16-7.12 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
3-2		3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	485, 487
3-3		5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	456, 458
3-4		5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.96- 6.03 (m, 2H), 6.73-6.33 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm。
3-5		5-((4-溴-6,7-二氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm。
3-6		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	461 *m/z* $[M+Na]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm。
3-7		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	425

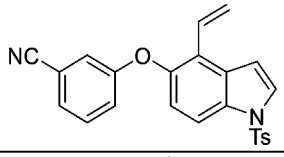
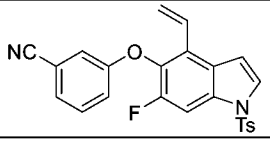
中間物4：2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



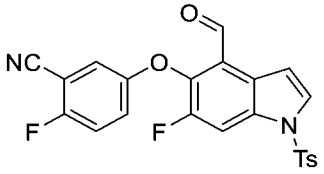
【0243】 向5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

(中間物3，5.25 g，10.5 mmol)在二噁烷(120 mL)及水(40 mL)中之懸浮液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(3.2 g，21 mmol)、Pd(dppf)Cl2(384 mg，0.5 mmol)及碳酸銫(6.8 g，21 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，2/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4 g，85%)。MS: 473 m/z [M+Na]+。

【0244】 利用針對中間物4描述之程序製備以下中間物。

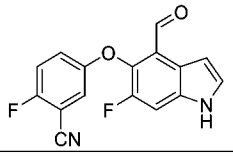
中間物編號	結構	名稱	MS m/z [M+H]+
4-1		3-((1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	415
4-2		3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	433

中間物5：2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈

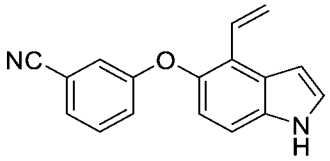


【0245】 在0℃下向2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物4，4.6 g，10.2 mmol)在四氫呋喃(90 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.1 g，10.2 mmol)及四氧化鋨(2 mL飽和水溶液)。將反應混合物攪拌三分鐘，且添加高碘酸鈉(8.8 g，4.0 mmol)在水(30 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用2 M鹽酸(100 mL)酸化且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.5 g，75%)。MS: 453 m/z [M+H]+。

【0246】 利用針對中間物5描述之程序製備以下中間物。

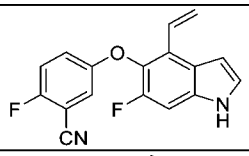
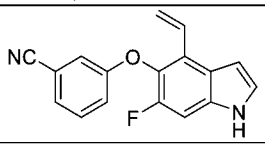
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
5-1		2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	299

中間物6：3-((4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈

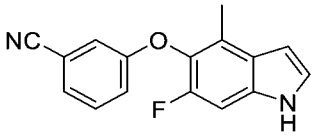


【0247】 將3-((1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物4-1，3 g，7.25 mmol)及碳酸鉀(3 g，21.74 mmol)在甲醇(30 mL)中之混合物回流1.5小時，冷卻至室溫且濃縮。將所得之殘留物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，10/1-5/1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，74%)。MS: 261 m/z [M+H]+。

【0248】 利用針對中間物6描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
6-1		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	297
6-2		3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	279

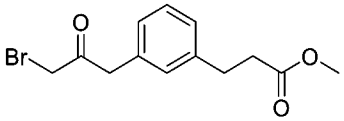
中間物7：3-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



【0249】 將3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物2-4，600 mg，1.82 mmol)、甲基硼酸(1.1 g，18.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg，0.46 mmol)及碳酸氫鈉(460 mg，5.45 mmol)在二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之混合物在80°C下加

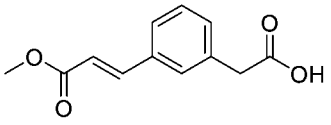
熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(10 mL x 3)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗混合物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(360 mg，74%)。MS: 267 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物8：3-(3-(3-溴-2-側氧基丙基)苯基)丙酸甲酯



【0250】 向2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸(中間物8B，1.4 g，6.3 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加草醯氯(2 mL，25.2 mmol)及1滴DMF。將反應混合物在室溫下攪拌三小時且濃縮。向殘留物中添加30 mL庚烷，且再次蒸發以移除任何殘留之草醯氯。將所得之殘留物溶解在四氫呋喃及乙腈之1:1混合物(10 mL)中，冷卻至0℃。在10分鐘內滴加三甲基矽基重氮甲烷(2 M，12.6 mL，25.2 mmol)。在完成添加之後，將混合物升溫至室溫隔夜。蒸發溶劑，將殘留物溶解在5 mL二氯甲烷中且冷卻至0℃。在10分鐘內滴加溴化氫在乙酸中之溶液(2.3 g，1.49 g/mL，28.3 mmol) (注意到劇烈氣體逸出)，再攪拌30分鐘，然後用鹽水(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將分離之有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由矽膠管柱層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(950 mg，50%)。MS: 321, 323 *m/z* $[M+Na]^+$。

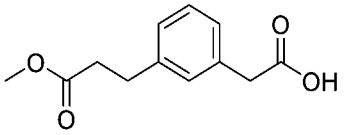
中間物8A：(E)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)乙酸



【0251】 向3-碘苯乙酸(2 g，7.6 mmol)、丙烯酸甲酯(2 g，22.8 mmol)及三乙胺(3.8 g，38.0 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(456 mg，1.5 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (170 mg，0.76 mmol)。將反應混合物在密封管中在110℃下加熱隔夜，冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋

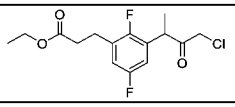
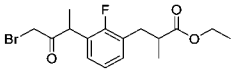
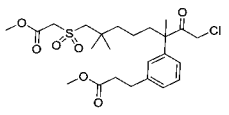
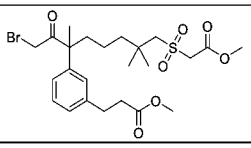
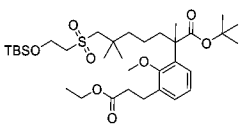
且用水(100 mL x 2)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由急速矽膠管柱層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，80%)。MS: 221 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物8B：2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸



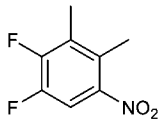
【0252】 將(E)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)乙酸(中間物8A，1.4 g，6.3 mmol)、Pd/C (140 mg，5%)及四氫呋喃(10 mL)在高壓釜中之懸浮液在氫氣球下放置，且在室溫下攪拌十六小時。藉由過濾移除催化劑，且用四氫呋喃(10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，99%)。MS: 240 m/z [M+H2O]+。

【0253】 利用針對中間物8及/或針對中間物8A至中間物8B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
8-1*		3-(3-(4-氯-3-側氧基丁-2-基)-2,5-二氟苯基)丙酸乙酯	319
8-2		3-(3-(4-溴-3-側氧基丁-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯	381, 383 *m/z* $[M+Na]^+$
8-3*		3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯	503
8-4		3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯	547, 549
8-5		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	679 [M+Na]+；RT：2.36 min；(LC-MS方法：026)

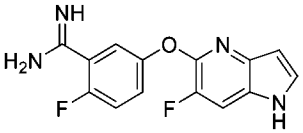
*用含4 N氯化氫之1,4-二噁烷替代含溴化氫之乙酸

中間物9：1,2-二氟-3,4-二甲基-5-硝基苯



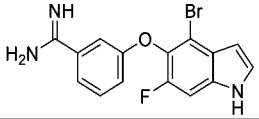
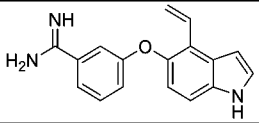
【0254】 將3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯(中間物2A，10 g，40 mmol)、甲基硼酸(12 g，200 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.9 mg，4.0 mmol)及碳酸氫鈉(10 g，120 mmol)在1,4-二噁烷(160 mL)及水(40 mL)中之混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌3天。將混合物過濾且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。將有機相分離，用水(100 mL x 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚:乙酸乙酯，v/v，12/1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(6.4 g，85%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, J = 2.4 Hz, 3H) ppm。

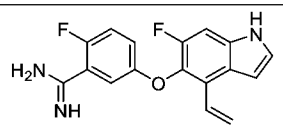
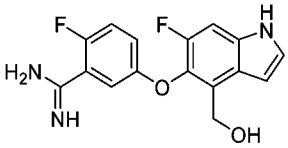
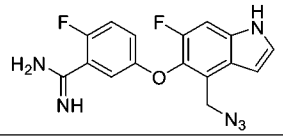
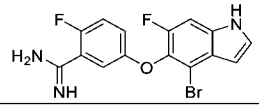
中間物10：2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲脒



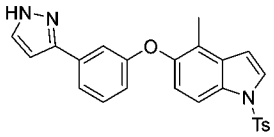
【0255】 向2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲腈(中間物1-2，380 mg，1.12 mmol)在四氫呋喃(4 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰在四氫呋喃中之1M溶液(9 mL，9 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌18小時，用水(20 mL)淬滅且用二氯甲烷(30 mL x 4)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，74%)。MS: 289 m/z [M+H]+。

【0256】 利用針對中間物10描述之相似程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
10-1		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	348/ 350
10-2		3-((4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	278

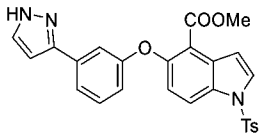
10-3		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	314
10-4		2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	318
10-5		5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲脒	343
10-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲脒	366, 368

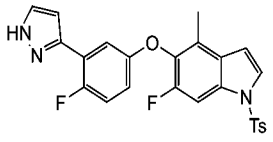
中間物11：5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



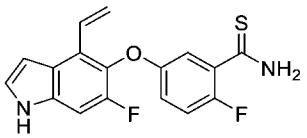
【0257】 將5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物3-3，500 mg，1.09 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(234 mg，1.21 mmol)、Pd(dtbpf)Cl2 (71 mg，0.11 mmol)及碳酸鉀(303 mg，2.19 mmol)在二噁烷(8 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在90℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾且用乙酸乙酯(30 mL x 3)洗滌。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，1/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(300 mg，61%)。MS: 444 m/z [M+H]+。

【0258】 基於針對中間物11描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
11-1		5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯	488 *m/z* $[M+Na]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 30.4, 5.4 Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm。

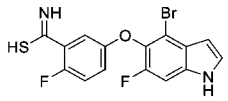
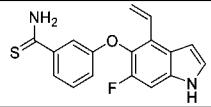
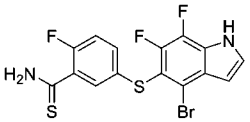
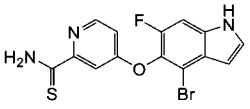
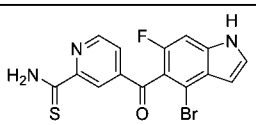
11-2		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	(400 MHz, DMSO-d_6). d 13.03 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.20-7.33 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.83- 6.85 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm。

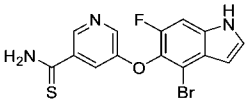
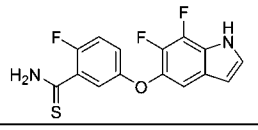
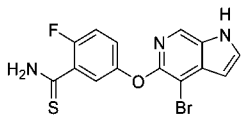
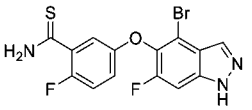
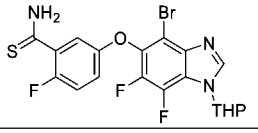
中間物12：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(benzothioamide)



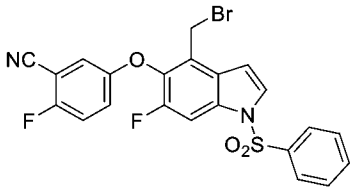
【0259】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，8.9 g，30 mmol)及硫氫化鈉(10.1 g，180 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之攪拌溶液中添加含氯化鎂(8.58 g，90.1 mmol)之水(20 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(300 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(9.5 g，產率：96%)。MS: 331 m/z [M+H]+。

【0260】 基於針對中間物12描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
12-1		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸(benzimidothioic acid)	383, 384
12-2		3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺	313
12-3		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺	417, 419 $[M+H]^+$；RT：1.92 min。(LC-MS方法27)
12-4		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.80 min。(LC-MS方法4)
12-5		4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代甲醯胺	378, 380 $[M+H]^+$；RT：1.69 min。(LC-MS方法17)

12-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.73 min。(LC-MS方法4)
12-7		5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	323 $[M+H]^+$；RT：1.57 min。(LC-MS方法40)
12-8		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.61 min。(LC-MS方法40)
12-9		5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	384, 386 $[M+H]^+$；RT：2.15 min。(LC-MS方法42)
12-10		5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	508, 510 $[M+Na]^+$；RT：1.83 min。(LC-MS方法003)

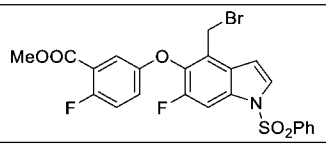
中間物13：5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



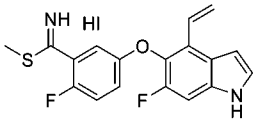
【0261】 在室溫下向2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物3-7，8 g，18.8 mmol)在乾燥四氯化碳(650 ml)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(3.7 g，20.7 mmol)及偶氮雙異丁腈(0.92 g，5.6 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌五小時，用飽和碳酸鉀溶液(200 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將所得之殘留物與二乙醚(50 mL)一起研磨，真空乾燥，得到呈棕色固體之標題化合物(6.4 g，68%)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H) ppm。

【0262】 基於針對中間物13描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

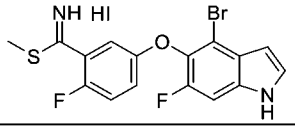
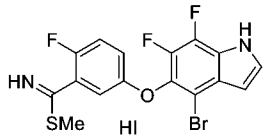
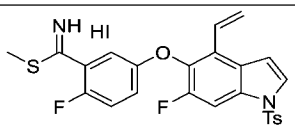
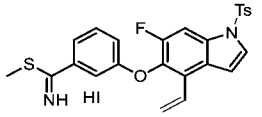
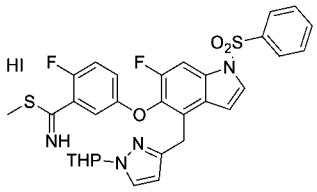
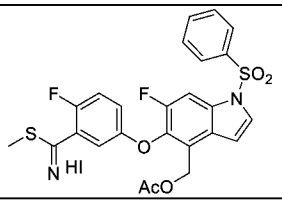
13-1		5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯	558, 560 $[M+Na]^+$

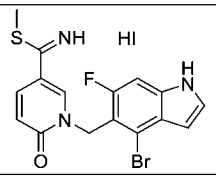
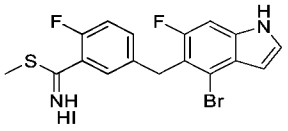
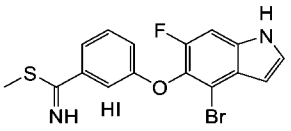
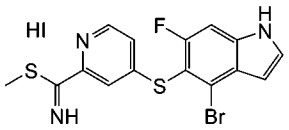
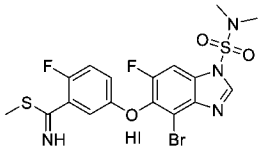
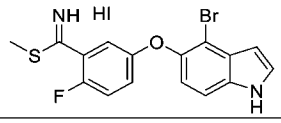
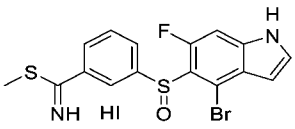
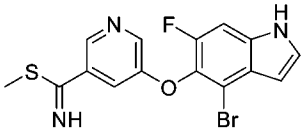
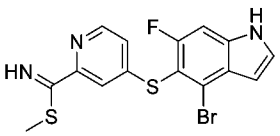
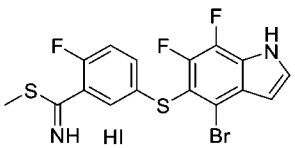
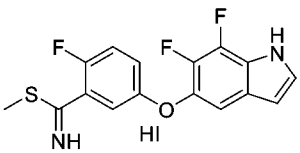
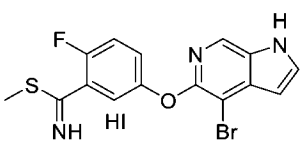
中間物14：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽

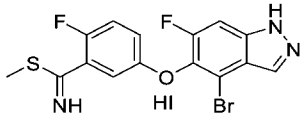


【0263】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12，3.50 g，10.6 mmol)在丙酮(40 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(3.30 mL，7.52 g，53.0 mmol)。將混合物加熱至40°C且在此溫度下保持隔夜。然後將反應冷卻至室溫且濃縮。獲得呈黃色固體之粗標題化合物(5.00 g，100%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 345 m/z [M+H]+。

【0264】 基於針對中間物14描述之程序製備以下中間物。

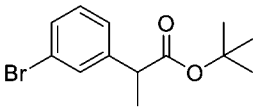
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
14-1		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	397, 399
14-2		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	415, 417
14-3		2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	499
14-4		3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	481
14-5		2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	623
14-6		乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽	531

14-7		1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸(carbimidothioate)甲酯氫碘酸鹽	394, 396
14-8		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	395, 397
14-9		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	379, 381
14-10		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	396, 398
14-11		5-((4-溴-1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	505, 507
14-12		5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	379, 381
14-13		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	411, 413
14-14*		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382；RT：1.83 min。(LC-MS方法27)
14-15*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	396, 398；RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
14-16		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	431, 433；RT：1.71 min。(LC-MS方法4)
14-17		5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	337；RT：1.79 min。(LC-MS方法40)
14-18		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	380, 382；RT：1.15 min。(LC-MS方法40)

14-19		5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	398, 400；RT：1.55 min。(LC-MS方法42)

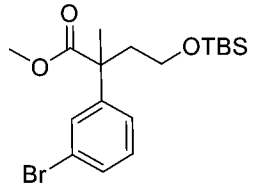
*硫醯胺之甲基化係用碘甲烷(5.0 eq)/碳酸氫鈉(5.0 eq)/丙酮/室溫實現的，相對於針對中間體14描述之程序稍作修改。

中間物15：2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯



【0265】 在10分鐘內向二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之攪拌且冷卻(-78°C)之2.0 M溶液(10.0 mL，20.0 mmol)中滴加2-(3-溴苯基)乙酸三級丁酯(4.34 g，16.0 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下保持15分鐘，然後用碘甲烷(1.16 mL，2.64 g，18.6 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理。在-78°C下最後五分鐘之後，添加氯化銨水溶液(150 mL)淬滅反應且升溫至室溫。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 75 mL)萃取，且將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗油狀物，其藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，二氯甲烷)純化。獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物(4.32 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

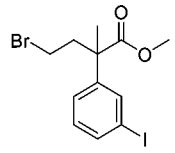
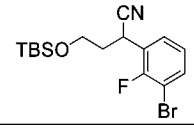
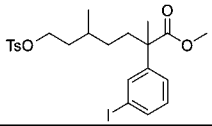
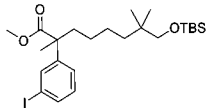
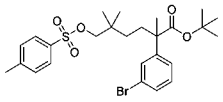
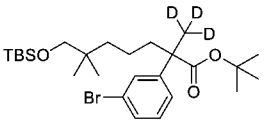
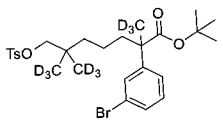
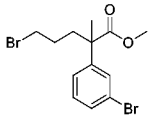
中間物16：2-(3-溴苯基)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯

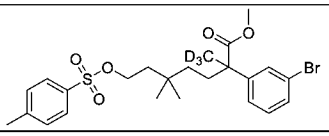
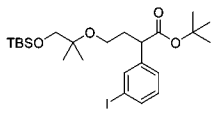
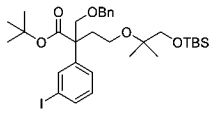
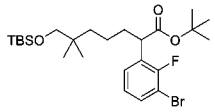
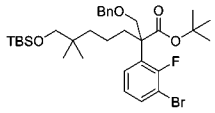
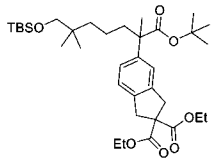
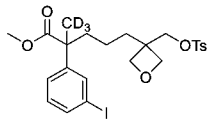
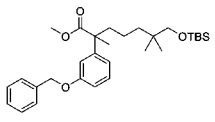
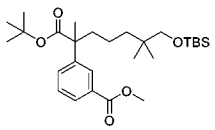
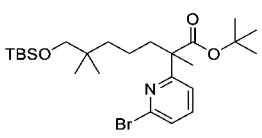


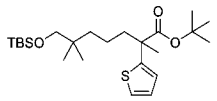
【0266】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(20.5 g，84.3 mmol)在四氫呋喃(103 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M，在THF中，50.6 mL，88.6 mmol)。將反應攪拌1小時，然後在-78°C下滴加三級丁基-(2-碘乙氧基)-二甲基矽烷(24.2 g，84.5 mmol)。將混合物緩慢升溫至室溫，且在氬氣氛圍下攪拌16

小時，用飽和氯化銨(103 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚(1%))純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(27.6 g，82.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm。

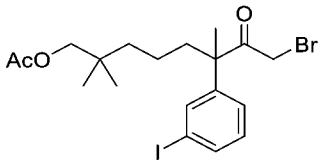
【0267】 基於針對中間物16描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$ 及/或^{1}H NMR
16-1		4-溴-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯	397, 399 *m/z* [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (dd, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)
16-2		2-(3-溴-2-氟苯基)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁腈	394, 396 (M+Na)
16-3		2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯	567.2 [M+Na]$^+$
16-4		8-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,7,7-三甲基辛酸甲酯	533
16-5		2-(3-溴苯基)-2,5,5-三甲基-6-(甲苯磺醯基氧基)己酸三級丁酯	561 [M+Na]$^+$
16-6		2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	516, 518
16-7		2-(3-溴苯基)-2,6-雙(甲基-d3)-6-((甲苯磺醯基氧基)甲基)庚-7,7,7-d3酸三級丁酯	584, 586 [M+Na]$^+$
16-8		5-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯	365

16-9		2-(3-溴苯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯	536, 538 $[M+Na]^+$
16-10		4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	571 $[M+Na]^+$
16-11		2-((苯甲氧基)甲基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	691 $[M+Na]^+$
16-12		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	539, 541 $[M+Na]^+$
16-13		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	659, 661 $[M+Na]^+$
16-14		5-(1-(三級丁氧基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	641 $[M+Na]^+$
16-15		2-(3-碘苯基)-2-(甲基-d3)-5-(3-((甲苯磺醯基氧基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)戊酸甲酯	576
16-16		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	521 $[M+Na]^+$
16-17		3-(1-(三級丁氧基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	515 $[M+Na]^+$
16-18		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514, 516

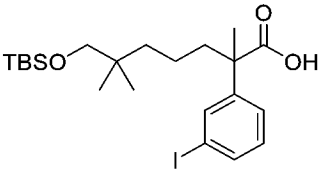
16-19		7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-2-(噻吩-2-基)庚酸三級丁酯	463 $[M+Na]^+$

中間物17：乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯



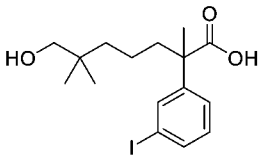
【0268】 將2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸(中間物8B)更換為7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17C，980 mg，2.27 mmol)，使用針對中間物8描述之反應程序製備呈油狀物之標題化合物(960 mg，83%)。MS (ESI): 531, 533 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物17A：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



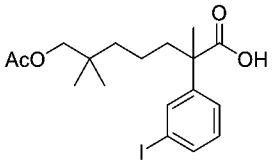
【0269】 向二異丙基醯胺(1.51 g，15 mmol)在四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加正丁基鋰(2.5M在己烷中，6 mL，15 mmol)。在此溫度下將反應攪拌30分鐘，然後添加六甲基磷醯胺(2.68 g，15 mmol)且繼續再攪拌30分鐘。在5分鐘內向此混合物中添加含2-(3-碘苯基)丙酸(1.66 g，6 mmol)之10 mL四氫呋喃。將所得之混合物在-78°C下攪拌30分鐘。然後一次性添加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，5.33 g，15 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。在藉由LC-MS確認起始材料消耗之後，將反應用1 M鹽酸(20 ml)及飽和氯化銨溶液(15 mL)之混合物淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題產物(1.99 g，65%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物17B：7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



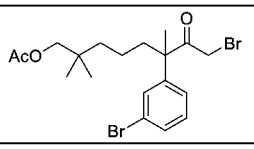
【0270】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17A，4.8 mmol，2.42 g)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加1 M四丁基氟化銨(9.6 ml，9.6 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌16小時。在藉由LC-MS確認起始材料消耗之後，將混合物用10 mL 1 M鹽酸酸化且用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取。將合併之有機相用水洗滌、經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(1.03 g，55%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$。

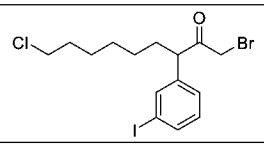
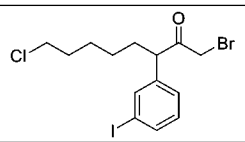
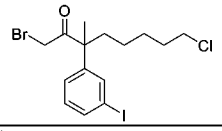
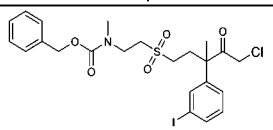
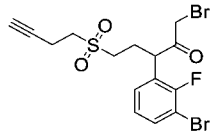
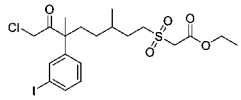
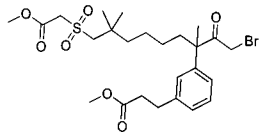
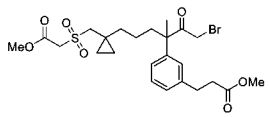
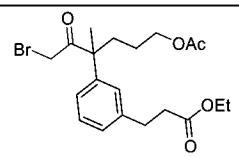
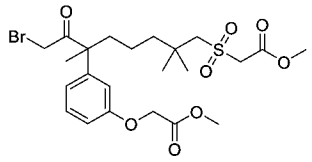
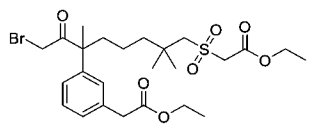
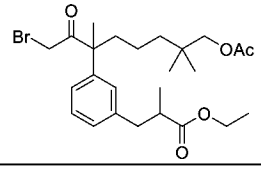
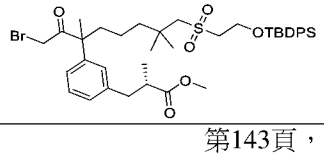
中間物17C：7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸

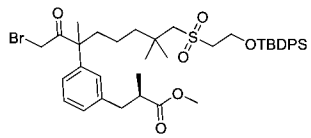
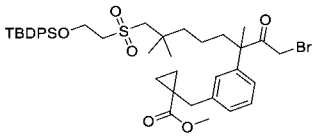
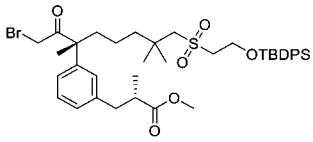


【0271】 向7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17B，2.50 mmol，970 mg)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(12.4 mmol，1.27 g)及甲苯磺酸(42.8 mg，0.25 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物用3 mL水處理且攪拌16小時以水解酸酐，然後用100 mL水稀釋，用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(0.98 g，90%)。MS (ESI): 455 m/z [M+Na]+。

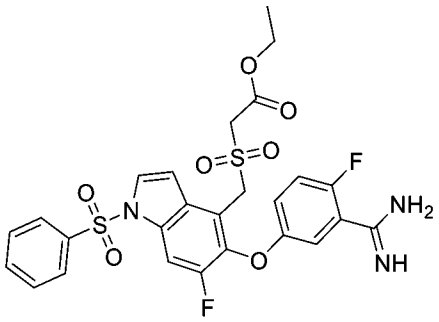
【0272】 基於針對中間物17及/或針對中間物17A至中間物17C描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
17-1		乙酸8-溴-6-(3-溴苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯	485 $[M+Na]^+$

17-2		1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮	457, 459
17-3		1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)辛-2-酮	443, 445
17-4		1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基辛-2-酮	479, 481 [M+Na]$^+$
17-5		(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯	592
17-6		1-溴-3-(3-溴-2-氟苯基)-5-(丁-3-炔-1-基磺醯基)戊-2-酮	455
17-7		2-((8-氯-6-(3-碘苯基)-3,6-二甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯	565, 567 [M+Na]$^+$
17-8		3-(3-(1-溴-9-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,8,8-三甲基-2-側氧基壬-3-基)苯基)丙酸甲酯	561, 563
17-9		3-(3-(1-溴-6-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸甲酯	545, 547
17-10		3-(3-(6-乙醯氧基-1-溴-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸乙酯	427, 429
17-11		2-((8-溴-6-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸甲酯	549, 551
17-12		2-((8-溴-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯	561, 563
17-13		3-(3-(8-乙醯氧基-1-溴-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	497, 499
17-14		(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基	793, 795 [M+Na]$^+$

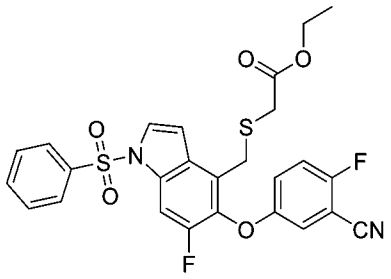
		-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	
17-15		(2R)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	793, 795 $[M+Na]^+$
17-16		1-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	805, 807 $[M+Na]^+$
17-17		(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	793, 795 $[M+Na]^+$

中間物18：2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



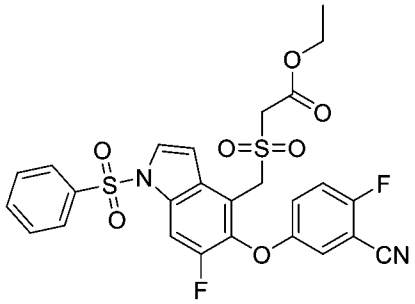
【0273】 將2-(((5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18D，1 g，1.54 mmol)及Pd/C (0.3 g，10%)在乙酸(10 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌12小時。將混合物過濾，且將濾餅用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。將合併之濾液用飽和碳酸氫鈉(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(含10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈黃色固體之標題產物(0.7 g，76.9%)。MS (ESI): 592 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物18A：2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)乙酸乙酯



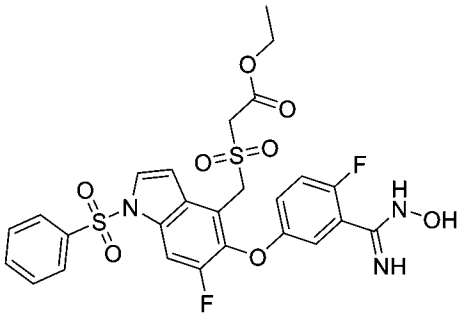
【0274】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，10 g，19.9 mmol)在丙酮(200 mL)中之攪拌溶液中添加2-硫基乙酸乙酯(ethyl 2-sulfanylacetate) (3.10 g，25.8 mmol)、碳酸鉀(5.49 g，39.7 mmol)及碘化鈉(2.38 g，15.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(8 g，87.8%產率)。MS (ESI): 565 *m/z* $[M+23]^+$。

中間物18B：2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



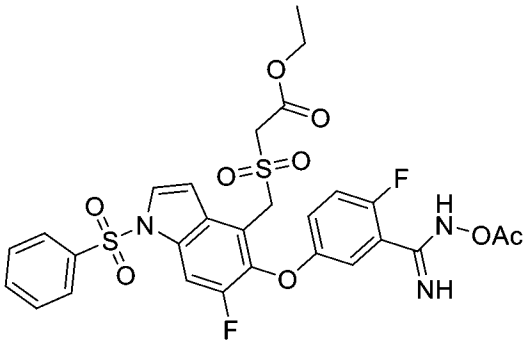
【0275】 向2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)乙酸乙酯(中間物18A，10 g，18.4 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯過氧甲酸(4.86 g，24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅。將分離之有機層用飽和亞硫酸鈉(100 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡黃色固體之標題產物(9 g，85%產率)。MS (ESI): 597 *m/z* $[M+23]^+$。

中間物18C：2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



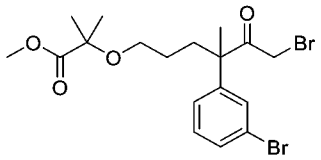
【0276】 向2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18B，3 g，5.22 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.09 g，15.7 mmol)及三乙胺(3.17 g，31.3 mmol)。將混合物在80℃下攪拌4小時，然後濃縮。將殘留物在水(30 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與額外之乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題產物(3 g，粗品)。MS (ESI): 608 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物18D：2-(((5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



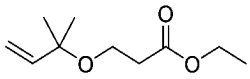
【0277】 向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18C，3 g，4.94 mmol)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(0.76 g，7.41 mmol)。將反應在室溫下攪拌12小時，然後用水(100 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題產物(1 g，31.2%)。MS (ESI): 650 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物19：2-((6-溴-4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯



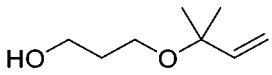
【0278】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物19L，1.6 g，0.0042 mol)在四氫呋喃(40 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶鎓氫溴酸鹽過溴化物(pyridinium hydrobromide perbromide) (1.2 g，0.0037 mol)。將反應在50°C下加熱4小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.6 g，83%)。MS (ESI): 465 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物19A：3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酸乙酯



【0279】 向丙烯酸乙酯(50 g，0.5 mol)及2-甲基丁-3-烯-2-醇(86 g，1 mol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中緩慢添加氫化鈉(2 g，50 mmol，60%在石油中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗產物藉由急速二氧化矽層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(35.4 g，38%)。

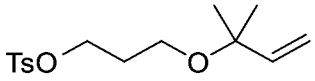
中間物19B：3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙-1-醇



【0280】 向3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酸乙酯(中間物19A，35 g，0.19 mol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(8.56 g，0.23 mol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至0°C，小心依次滴加水(10 mL)、15%氫氧化鈉(10 mL)及水(30 ml)淬滅，且攪拌15分鐘。過濾混合物且濃縮濾液。

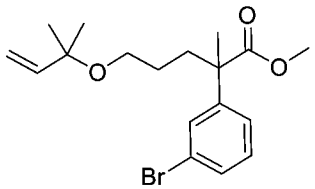
殘留物藉由急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(14 g，52%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.82 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 3.75 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

中間物19C：4-甲基苯磺酸3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酯



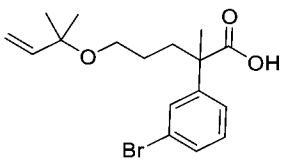
【0281】 向3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙-1-醇(中間物19B，3.5 g，24.3 mmol)在100 mL二氯甲烷中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(297 mg，2.43 mmol)、4-甲基苯磺醯氯(5.55 g，29.1 mmol)及三乙胺(4 mL，29.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用50 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(6 g，82.8%)。MS (ESI): 320 m/z $[M+Na]^+$。

中間物19D：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸甲酯



【0282】 將三級丁基-(2-碘乙氧基)-二甲基-矽烷更換為4-甲基苯磺酸3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酯(中間物19C，6.14 g，20.6 mmol)，使用針對中間物16描述之反應程序製備標題化合物(5.4 g，71%)。MS (ESI): 391, 393 m/z $[M+Na]^+$。

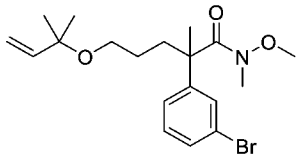
中間物19E：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸



【0283】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸甲酯(中

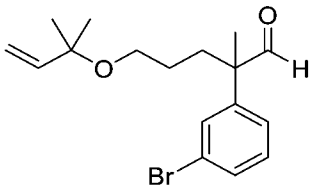
間物19D，20.4 g，55.2 mmol)在60 mL四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(23.2 g，552 mmol)。將反應在50°C下攪拌16小時，然後濃縮。將殘留物溶解在100 mL水中，使用濃鹽酸(40 mL)，然後用1N鹽酸(100 mL)酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(4 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(17 g，86%)。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19F：2-(3-溴苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醯胺



【0284】 在室溫下向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸(中間物19E，20.6 g，58 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(17 g，174 mmol)在200 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加HATU (33 g，87 mmol)及三乙胺(2.35 mL，174 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用50 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(21.3 g，92%)。MS (ESI): 420, 422 *m/z* $[M+Na]^+$。

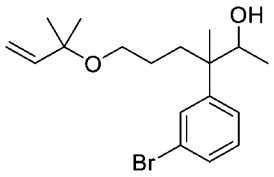
中間物19G：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醛



【0285】 向2-(3-溴苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醯胺(中間物19F，21.3 g，53.5 mmol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(4 g，107 mmol)。將反應在0°C下攪拌2小時。在藉由LCMS分析確認起始材料消耗之後，將反應用200 mL乙醚稀釋，在0°C下用4 mL

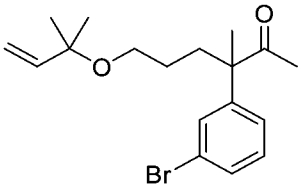
水、4 mL 15%氫氧化鈉溶液及12 mL水小心淬滅。過濾混合物。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 20 mL)洗滌。將合併之濾液乾燥及濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15 g，82%)。MS (ESI): 361, 363 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19H：3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-醇



【0286】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醛(中間物19G，1.2 g，3.54 mmol)在10 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加甲基氯化鎂(1.77 mL，5.31 mmol，3 M在四氫呋喃中)。將反應在0°C下攪拌1小時，然後用10 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.07 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50-7.17 (m, 4H), 5.80 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 3.88-3.84 (m,1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.84-1.36 (m,4H), 1.28-1.23 (m, 9H), 1.08-0.94 (m, 3H) ppm。

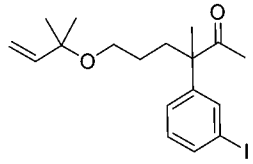
中間物19I：3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮



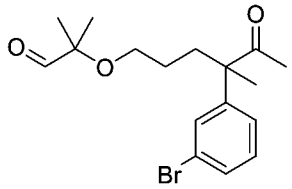
【0287】 向3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-醇(中間物19H，9.8 g，27.6 mmol)在100 mL二甲亞碸中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(23.2 g，82.8 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用200 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，

得到呈黃色油狀物之標題化合物(7.1 g，73%)。MS (ESI): 375, 377 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0288】 基於針對中間物19I描述之程序製備以下中間物。

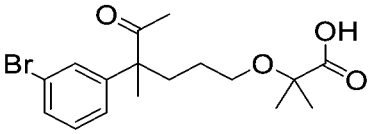
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
19I-1		3-(3-碘苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮	423

中間物19J：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙醛



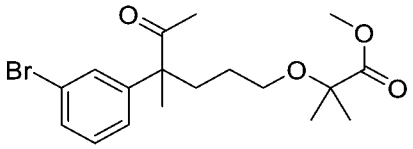
【0289】 向3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮(中間物19I，5.0 g，0.014 mol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中鼓泡臭氧10分鐘。將反應用亞硫酸二甲酯(4.40 g，0.071 mol)淬滅，升溫至室溫，攪拌16小時且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19K：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸



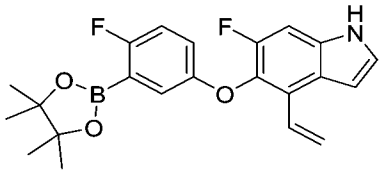
【0290】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙醛(中間物19J，5.0 g，0.014 mol)、磷酸二氫鈉(5.07 g，0.042 mol)在75 mL三級丁醇/四氫呋喃/水(1:1:1)中之攪拌混合物中添加亞氯酸鈉(3.8 g，0.042 mol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC (含0-90%乙腈之水，1% 0.1M碳酸氫銨作為調節劑)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，粗品)。MS (ESI): 393, 395 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19L：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯



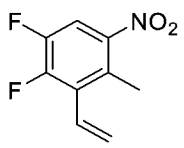
【0291】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸(中間物19K，3 g，0.0081 mol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加幾滴二甲基甲醯胺及草醯氯(3.08 g，0.024 mol)。將反應攪拌2小時，然後添加甲醇(50 mL)且再攪拌2小時。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.9 g，93%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物20：6-氟-5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚



【0292】 向5-(3-溴-4-氟-苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20D，10.00 g，28.6 mmol)在1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(10.90 g，42.8 mmol)、乙酸鉀(5.61 g，57.1 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (2.33 g，2.86 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在85°C下攪拌16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.10 g，80%)。MS (ESI): 398 *m/z* $[M+H]^+$。

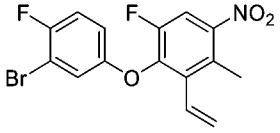
中間物20A：1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯



【0293】 向3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(中間物2A，30.00 g，119 mmol)

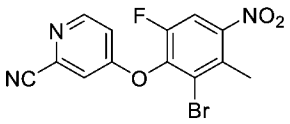
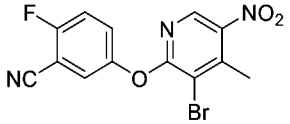
在二噁烷(400 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (9.72 g，11.9 mmol)、碳酸銫(77.6 g，238.0 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(36.70 g，238.0 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在100℃下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到標題化合物(18.50 g，78%)。MS (ESI): 200 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物20B：2-(3-溴-4-氟苯氧基)-1-氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯

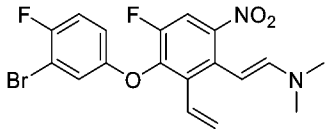


【0294】 向1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯(中間物20A，18.50 g，92.9 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加3-溴-4-氟-苯酚(17.70 g，92.9 mmol)及碳酸鉀(25.70 g，186.0 mmol)。將反應在100℃下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(3 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(28.00 g，81%)。MS (ESI): 370 *m/z* $[M+H]^+$。

【0295】 基於針對中間物20B描述之程序製備以下中間物。

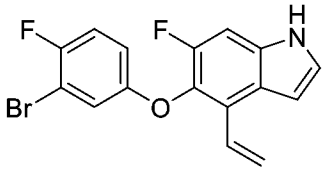
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
20B-1		4-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶甲腈	352, 354 [M+H]；RT 1.88 min。(LC-MS方法4)
20B-2		5-((3-溴-4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-2-氟苯甲腈	未觀察到質量。RT 1.75 min。(LC-MS方法40)

中間物20C：(E)-2-(3-(3-溴-4-氟苯氧基)-4-氟-6-硝基-2-乙烯基苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺



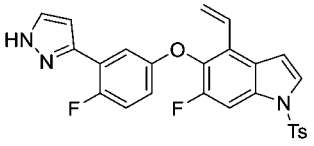
【0296】 在室溫下向2-(3-溴-4-氟-苯氧基)-1-氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基-苯(中間物20B，28.00 g，75.6 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加N,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(50.2 mL，378 mmol)。將反應在100°C下攪拌16小時。將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將有機溶液用鹽水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(31.0 g，96%)。

中間物20D：5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚



【0297】 向(E)-2-(3-(3-溴-4-氟苯氧基)-4-氟-6-硝基-2-乙烯基苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺(中間物20C，31.00 g，72.9 mmol)在甲苯(150 mL)及乙酸(150 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(40.70 g，729 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌16小時。固體藉由過濾移除且用乙酸乙酯(200 mL)沖洗。將濾液用水(3 x 300 mL)洗滌。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(15.50 g，61%)。MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$。

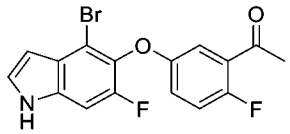
中間物21：6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0298】 在室溫下向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，9.00 g，16.5 mmol)在二噁烷/水(250 mL，4/1 v/v)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.09 g，33 mmol)、碳酸銫(10.80 g，33.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯

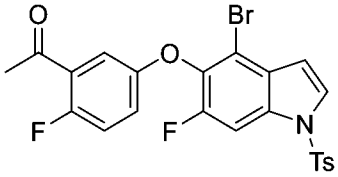
甲烷錯合物(1.35 g，1.65 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在100℃下攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(6.14 g，69%)。MS (ESI): 492 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物21A：1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



【0299】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，6.00 g，17.2 mmol)在132 mL甲苯及四氫呋喃(10:1)中之溶液中添加甲基溴化鎂(3.0 M在乙醚中) (17.2 mL，51.6 mmol)。將混合物加熱至回流且攪拌10分鐘。將反應用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(4.10 g，59%)。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$。

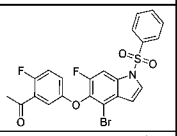
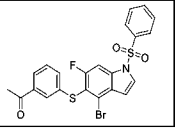
中間物21B :1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



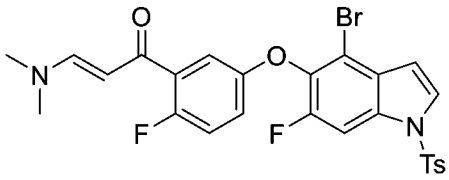
【0300】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21A，12.8 g，35 mmol)在150 mL N,N-二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加60%氫化鈉(2.10 g，52.4 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時。分批添加甲苯磺醯氯(10.00 g，52.4 mmoL)。將混合物在室溫下攪拌2小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將反應用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。將合併之有機相用水(3 x 150 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經

硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(14.50 g，79%)。MS (ESI): 520, 522 *m/z* $[M+H]^+$。

【0301】 基於針對中間物21B描述之程序製備以下中間物。

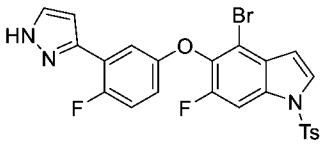
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
21B-1		1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮	506, 508 [M+H]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)
21B-2		1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮	504, 506 [M+H]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)

中間物21C：(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮



【0302】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21B，14.30 g，27.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(13.10 g，110.0 mmol)。將反應在90°C下攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯(600 mL)稀釋，用水(2 x 300 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(15.60 g，粗品)。MS (ESI): 575, 577 *m/z* $[M+H]^+$。

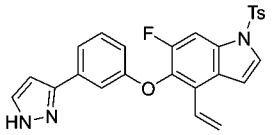
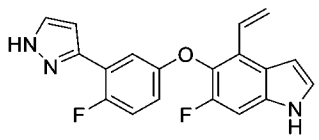
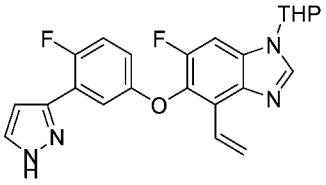
中間物21D：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



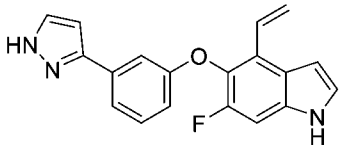
【0303】 向(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(中間物21C，15.60 g，27.1 mmol)在乙醇(250 mL)

及四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加水合肼(5.26 mL，108 mmol)。將反應在50℃下攪拌3小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.65 g，65%)。MS (ESI): 544, 546 *m/z* $[M+H]^+$。

【0304】 基於針對中間物21描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
21-1		5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚	474
21-2		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚	338
21-3		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑	MS: 423；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (br, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.78 (dt, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 3H) ppm。

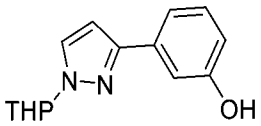
中間物22：6-氟-5-[3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基]-4-乙烯基-1H-吲哚



【0305】 向5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-溴-6-氟-1H-吲哚(中間物22D，1.67 g，4.49 mmol)在二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加乙烯基硼酸頻哪醇酯(1.38 g，8.97 mmol)、碳酸銫(2.92 g，8.97 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.37 g，0.045 mmol)。將混合物在100℃下加熱16

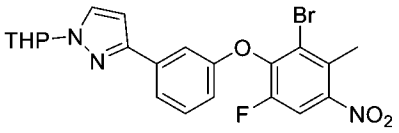
小時，然後冷卻至室溫且用水(100 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(4 x 50 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(4.5 g，82%)。MS (ESI): 320 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物22A：3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯酚



【0306】 在氬氣下向3-溴苯酚(20.00 g，120.0 mmol)在二噁烷(120 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加1-四氫吡喃-2-基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(38.6 g，140.0 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.06 g，5.08 mmol)及磷酸鉀(73.60 g，350.0 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌16小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物進行自動急速層析法，得到標題化合物(25.00 g，83%)。MS (ESI): 267 *m/z* $[M+Na]^+$。

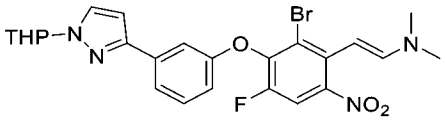
中間物22B：3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑



【0307】 向3-(1-四氫吡喃-2-基吡唑-3-基)苯酚(中間物22A，7.60 g，31.1 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(7.84 g，31.1 mmol)及碳酸鉀(8.6 g，62.2 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時。接著，將反應冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅。將水溶液用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將萃取物用水(3 x 50 mL)及鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法純化，得到標題化合物(34.00 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (dd,

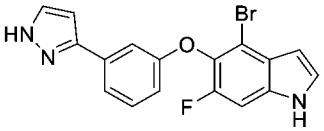
J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.75 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 1.53–1.49 (m, 3H) ppm。

中間物22C：(E)-2-(2-溴-4-氟-6-硝基-3-(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺



【0308】 向3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(中間物22B，5.00 g，10.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6.25 g，52.5 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱15小時。將反應混合物用水稀釋。將水溶液用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯層用水(2 x 100 mL)洗滌，然後用鹽水(100 mL)洗滌，然後經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(5.60 g，100%)。MS (ESI)：未觀察到。

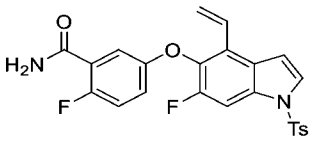
中間物22D：5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-溴-6-氟-1H-吲哚



【0309】 向(E)-2-(2-溴-4-氟-6-硝基-3-(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺(中間物22C，32.00 g，60.2 mmol)在乙酸(150 mL)及甲苯(150 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(5.90 g，0.11 mol)。將反應混合物在100°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。過濾混合物。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 100 mL)洗滌。將濾液中分離之有機層與水層之額外乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法純化，得到標題化合物(4.44 g，16%)。MS (ESI): 372 *m/z* $[M+H]^+$。

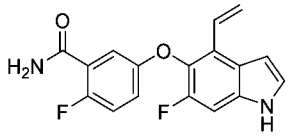
中間物23：2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲醯

胺



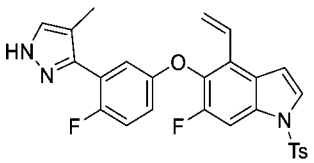
【0310】 向2-氟-5-[(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基]苯甲醯胺(中間物23A，2.70 g，8.59 mmol)在四氫呋喃(96 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(395 mg，10.3 mmol)。在30分鐘之後，分批添加4-甲基苯磺醯氯(2.46 g，12.9 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.30 g，75%)。MS (ESI): 469 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物23A：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲醯胺



【0311】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，3.10 g，10.5 mmol)在乙醇(103 mL)及水(31 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(8.3 g，7.32 mmol)及氫氧化鈉(1.26 g，3.14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用鹽水(100 mL)稀釋。向此溶液中添加1M鹽酸(20 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(2.70 g，74.5%)。MS (ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$。

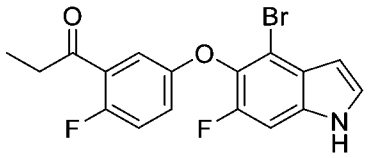
中間物24：6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0312】 在氮氣下向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-

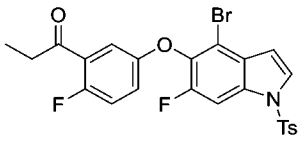
甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物24D，3.1 g，5.55 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5-三甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.17 g，8.33 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (406 mg，0.555 mmol)及碳酸銫(5.43 g，16.7 mmol)。將反應在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(80 mL)稀釋。然後將混合物用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.30 g，82.0%)。MS (ESI): 506 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物24A：1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮



【0313】 在氮氣氛圍下在0℃下向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，5.00 g，14.3 mmol)在甲苯(30 mL)及四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加乙基溴化鎂(1M在THF中，43 mL，43 mmol)。然後將混合物在120℃下攪拌30分鐘，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。將水溶液用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.60 g，48%)。MS (ESI): 380, 382 *m/z* $[M+H]^+$。

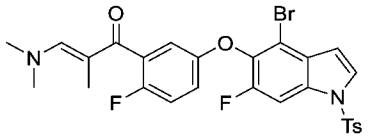
中間物24B :1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮



【0314】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮(中間物24A，4.70 g，12.4 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫化鈉(0.445 g，18.5 mmol)。將反應攪拌1小時。然後添加4-甲基苯磺

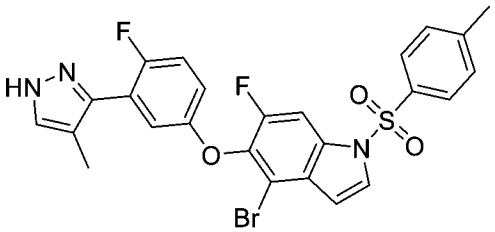
醯氯(3.54 g，18.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(200 mL)淬滅。將所得之固體藉由過濾收集且將濾餅用含15%乙酸乙酯之石油醚洗滌，得到呈黃色固體之粗標題化合物(5.40 g，81.7%)。MS (ESI): 556, 558 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物24C：(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮



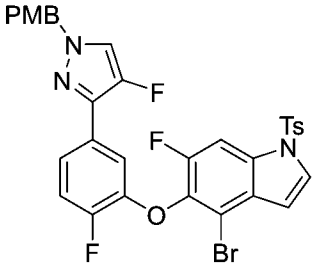
【0315】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮(中間物24B，4.40 g，8.23 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1.18 g，9.88 mmol)。將反應在90°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。將固體藉由過濾收集，得到呈黃色固體之粗標題化合物(4.75 g，97.9%)。MS (ESI): 589, 590 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物24D：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



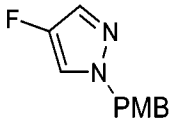
【0316】 向(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮(中間物24C，4.75 g，8.06 mmol)在乙醇(25 mL)及四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.60 mL，32.2 mmol)。然後將反應混合物在50°C下攪拌2小時，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。然後將此溶液用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.1 g，68.9%)。MS (ESI): 558, 560 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物25：4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



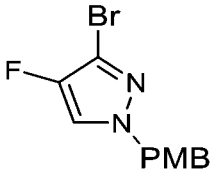
【0317】 向4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚(中間物25E，1.90 g，3.42 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，205 mg，5.12 mmol)。在30分鐘之後，分批添加4-甲基苯磺醯氯(905 mg，4.75 mmol)。將反應再攪拌2小時，然後倒入冰水(80 mL)中。將混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.80 g，73%)。MS (ESI) 682, 684 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物25A：4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑



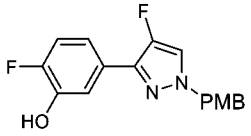
【0318】 向4-氟吡唑(4.00 g，46.5 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，2.79 g，69.7 mmol)。在10分鐘之後，在0°C下分批添加對甲氧基氯化苄基(8.68 g，55.8 mmol)。使反應升溫至室溫且攪拌隔夜，然後用水(200 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(4.50 g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*6) δ 7.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.80 (s, 1H) ppm。

中間物25B：3-溴-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑



【0319】 向4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25A，4.42 g，21.4 mmol)在四氫呋喃(90 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中緩慢添加*正*丁基鋰溶液(2.5 M，12.8 mL，32.2 mmol)。將反應攪拌20分鐘，同時將溫度保持在-65℃以下。添加1,2-二溴-四氯乙烷(8.38 g，25.7 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之溶液。將所得之溶液再攪拌2小時。將反應用水(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.20 g，52.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.78 (s, 1H) ppm。

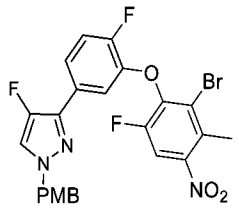
中間物25C：2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯酚



【0320】 向3-溴-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25B，3.11 g，8.50 mmol)在1,4-二噁烷(45.00 ml)及水(15.00 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚(2.12 g，8.92 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (311 mg，0.424 mmol)及碳酸鈉(1.80 g，17.0 mmol)。然後將反應混合物在氬氣下在120℃下加熱16小時。將混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝3 / 1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.01 g，58.3%)。MS (ESI) 317 *m/z* $[M+H]^+$。

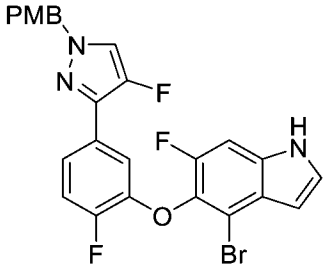
中間物25D :3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-4-氟苯基)-4-氟-1-(4-甲氧

基苄基)-1H-吡唑



【0321】 向2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯酚(中間物25C，1.5 g，4.98 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(15.0 mL)中之溶液中添加3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(1.25 g，4.98 mmol)及碳酸銫(3.09 g，4.74 mmol)，然後將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用水(80 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 4 /1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.00 g，77%)。MS (ESI) 548 *m/z* $[M+H]^+$。

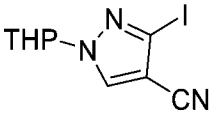
中間物25E：4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚



【0322】 向3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-4-氟苯基)-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25D，2.30 g，4.19 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(5.00 g，41.9 mmol)。將反應在120°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，倒入冰水(100 mL)中，然後用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之中間物(E)-2-[2-溴-4-氟-3-[2-氟-5-[4-氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]苯氧基]-6-硝基-苯基]-N,N-二甲基-乙烯胺 (2.3 g，90%)。將上文獲得之中間物(2.30 g，3.20 mmol)溶解在甲苯(18 mL)中。向此溶液中添加鐵

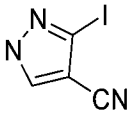
粉(1.79 g，32.8 mmol)及乙酸(3.84 g，64.0 mmol)。將混合物在氬氣氛圍下在100℃下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫，倒入冰水中。將pH用碳酸鈉水溶液調節至8，然後過濾。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 100 mL)洗滌。將合併之濾液用水(2 x 200 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.90 g，92%)。MS (ESI) 528, 530 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物26：3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



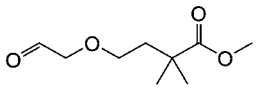
【0323】 向3-碘-1H-吡唑-4-甲腈(中間物26A，12.00 g，54.8 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(15 mL，164 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(472 mg，2.74 mmol)。將反應在60℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將混合物用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12.20 g，74%)。MS (ESI): 304 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物26A：3-碘-1H-吡唑-4-甲腈



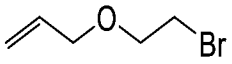
【0324】 向3-胺基-1H-吡唑-4-甲腈(10.00 g，92.5 mmol)在MeCN (100 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加亞硝酸三級丁酯(15.4 mL，130 mmol)及二碘甲烷(10.4 mL，130 mmol)。將反應在70℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將有機溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(12.00 g，59%)。MS (ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物27：2,2-二甲基-4-(2-側氧基乙氧基)丁酸甲酯



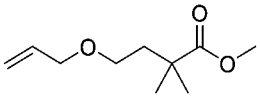
【0325】 向4-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丁酸甲酯(中間物27C，12.8 g，58.1 mmol)在丙酮(300 mL)及水(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加高碘酸鈉(37.3 g，174 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之粗標題化合物(8.90 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.69 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H) ppm。

中間物27A：3-(2-溴乙氧基)丙-1-烯



【0326】 向2-烯丙氧基乙醇(10 g，97.9 mmol)在吡啶(1.7 mL，21.5 mmol)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三溴化磷(3.7 mL，39.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將白色沉澱過濾。將濾液用甲基三級丁基醚(300 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。然後將有機溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動矽膠急速層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.35 g，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88 (dt, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.32 -5.12 (m, 2H), 4.02 -3.96 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 2H) ppm。

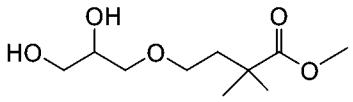
中間物27B：4-(烯丙氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯



【0327】 向2-甲基丙酸甲酯(10.9 g，106 mmol，1.3 eq.)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中緩慢添加二異丙基醯胺鋰(53.1 mL，106 mmol，1.3 eq.)。將反應在-20°C下攪拌2小時，然後在-78°C下添加3-(2-溴乙氧基)丙-1-烯(中間物27A，14.2 g，8.17 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應用飽和

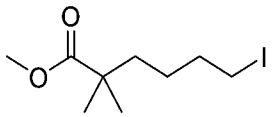
氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(12.00 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (2H, m), 3.56 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H) ppm。

中間物27C：4-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丁酸甲酯



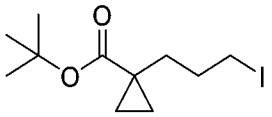
【0328】 向4-烯丙氧基-2,2-二甲基-丁酸甲酯(中間物27B，12.00 g，58 mmol)在丙酮(400 mL)中之攪拌溶液中添加含N-甲基嗎啉N-氧化物(15.7 mL，75.4 mmol)及四氧化鋨(147 mg，0.58 mmol)之74 mL水。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(8.3 g，58%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 3.81 -3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 - 3.39 (m, 5H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.28 - 2.26 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm。

中間物28：6-碘-2,2-二甲基己酸甲酯

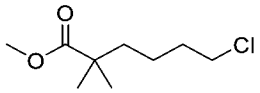


【0329】 向6-氯-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物28A，16.00 g，0.083 mol)在丙酮(200 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(31.10 g，0.208 mol)。將反應在氮氣下回流16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物過濾。將濾液濃縮。將粗殘留物溶解在乙酸乙酯(1000 mL)中，用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速矽膠層析法(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(20.00 g，85%)。MS (ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$。

【0330】 基於針對中間物28描述之程序製備以下中間物。

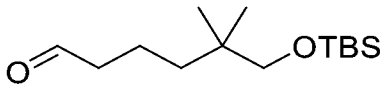
中間物編號	結構	名稱	^{1}H NMR
28-1		1-(3-碘丙基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H) ppm

中間物28A：6-氯-2,2-二甲基-己酸甲酯



【0331】 向2-甲基丙酸甲酯(10.30 g，101 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(50.4 mL，101 mmol)。在-78°C下攪拌1小時之後，添加1-氯-4-碘-丁烷(20.00 g，91.5 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後使升溫至室溫且再攪拌16小時。將反應用1M鹽酸(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速矽膠層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(16.00 g，82.9%)。MS (ESI): 193 *m/z* $[M+H]^+$。

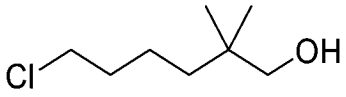
中間物29：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己醛



【0332】 向草醯氯(14.7 mL，174.0 mmol)在二氯甲烷(600 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加含二甲亞碸(24.7 mL，347.0 mmol)之50 mL二氯甲烷。在攪拌15分鐘之後，在-78°C下滴加6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己-1-醇(中間物29E，22.60 g，86.8 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之溶液。將溶液在-78°C下再攪拌30分鐘。接著，添加三乙胺(72.6 mL，521 mmol)。將混合物在30分鐘內升溫至0°C，然後用水(500 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油

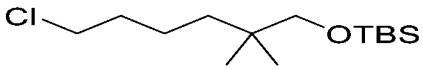
狀物之標題化合物(22.00 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.22 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 6H), 0.00 (s, 6H)。

中間物29A：6-氯-2,2-二甲基己-1-醇



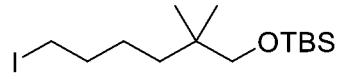
【0333】 在30分鐘內向6-氯-2,2-二甲基-己酸甲酯(中間物28A，24.00 g，125 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加氫化鋁鋰(7.09 g，187 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌3小時，然後用7 mL水淬滅，升溫至0°C，然後添加7 mL 15%氫氧化鈉，且最後添加21 mL水。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(18.00 g，87.8%)。H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.4-1.39 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.86 (s, 6H) ppm。

中間物29B：三級丁基-(6-氯-2,2-二甲基-己氧基)-二甲基-矽烷



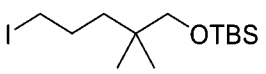
【0334】 向6-氯-2,2-二甲基己-1-醇(中間物29A，18.00 g，109 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(19.80 g，131 mmol)及咪唑(14.9 g，219 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(27.00 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.35 (dt, *J* = 10.7, 7.9 Hz, 2H), 1.23–1.18 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H), -0.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。

中間物29C：三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷

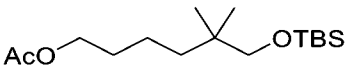


【0335】 在室溫下向三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷(中間物29B，27.00 g，96.8 mmol)在丙酮(300 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(43.50 g，290 mmol)。將混合物在60°C下攪拌16小時。蒸發溶劑。將殘留物溶解在乙酸乙酯(500 mL)中，用水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(32.00 g，89.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.25–3.13 (m, 4H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.39–1.27 (m, 2H), 1.23–1.16 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (s, 6H), -0.01 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0336】 基於針對中間物29C描述之程序製備以下中間物。

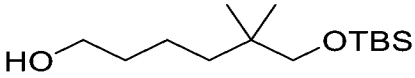
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
29C-1		三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷	357

中間物29D：乙酸6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己酯



【0337】 向三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C，35.00 g，94.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(27.80 g，283.0 mmol)及18-冠醚-6 (25.00 g，94.5 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在100°C下攪拌16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(2 x 500 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(28.00 g，97.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.30 – 1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (s, 6H), 0.00 (s, 6H) ppm。

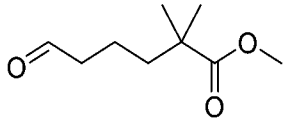
中間物29E：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己-1-醇



【0338】 向乙酸6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己酯(中間物29D，28.00 g，92.6 mmol)在甲醇(250 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(25.60 g，

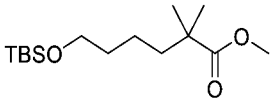
185 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(22.60 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 2H), 3.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.57–1.47 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.82 – 0.79 (m, 6H), 0.00 (s, 6H) ppm。

中間物30：2,2-二甲基-6-側氧基己酸甲酯



【0339】 向6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物30B，20.00 g，115 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎓(pyridinium chlorochromate)及矽膠之混合物(1:1，49.5 g)。將反應在室溫下攪拌3小時。移除溶劑。將殘留物用石油醚(100 mL)稀釋且將溶液通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，獲得呈無色油狀物之標題化合物(17.30 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.08 (m, 6H) ppm。

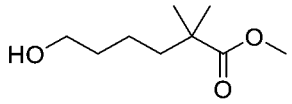
中間物30A：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基己酸甲酯



【0340】 在15分鐘內向2-甲基丙酸甲酯(17.20 g，168.0 mmol)在四氫呋喃(180 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加含二異丙基醯胺鋰之四氫呋喃(2.0 M，93 mL，183 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，使升溫至室溫持續1小時，然後重新冷卻至-78°C。在-78°C下向溶液中滴加三級丁基(4-碘丁氧基)二甲基矽烷(48.00 g，153 mmol)。在添加之後，使反應升溫至室溫且攪拌隔夜。移除溶劑。將殘留物在飽和氯化銨(100 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無

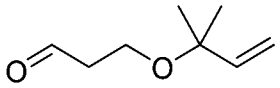
色油狀物之標題化合物(43.60 g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm。

中間物30B：6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯



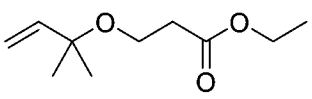
【0341】 向6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物30A，32.50 g，113 mmol)在四氫呋喃(100 ml)中之攪拌溶液中添加3M鹽酸(188 mL，563 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(17.90 g，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.07 (s, 6H) ppm。

中間物31：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙醛



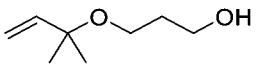
【0342】 向3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇(中間物31B，5.95 g，41.3 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎓(17.80 g，82.5 mmol)及矽膠(17.8 g)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後過濾。將濾餅用二氯甲烷沖洗。將濾液濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.59 g，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 6.8, 0.8Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2 H), 1.27 (s, 6H) ppm。

中間物31A：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙酸乙酯



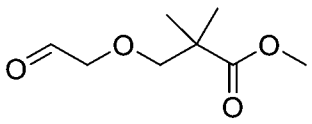
【0343】 向丙烯酸乙酯(50.00 g，0.5 mol)及2-甲基丁-3-烯-2-醇(86.00 g，1.0 mol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中緩慢添加氫化鈉(2.00 g，50.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液(200 mL)淬滅。然後將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(35.40 g，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.79 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 4.14 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* =6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* =6.8 Hz, 2H), 1.28-1.24 (m, 9H) ppm。

中間物31B：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇



【0344】 向3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙酸乙酯(中間物31A，35.00 g，0.19 mol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(8.56 g，0.23 mol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後通過滴加水(10 mL)、然後15%氫氧化鈉(10 mL)及水(30 ml)在0°C下小心淬滅。將所得之混合物過濾。將濾液濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(14.00 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 3.75 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.28 (s, 6H) ppm。

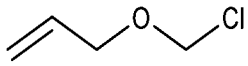
中間物32：2,2-二甲基-3-(2-側氧基乙氧基)丙酸甲酯



【0345】 向3-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯(中間物32C，25.00 g，109 mmol)在丙酮(500 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(70.00

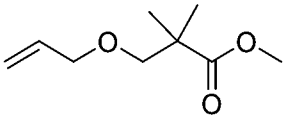
g，327 mmol)。將反應在室溫下攪拌5小時，用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 1 L)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(含10-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(14.80 g，70.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 4.05 (s, 2H,), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.23 (s, 6H) ppm。

中間物32A：3-(氯甲氧基)丙-1-烯



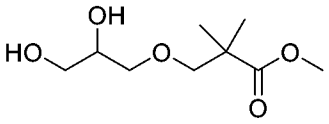
【0346】 在室溫下向丙-2-烯-1-醇(40 g，689 mmol)及多聚甲醛(27.2 g，897 mmol)在二氯甲烷(600 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基氯矽烷(150.0 g，1.38 mol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，用氯化鈣乾燥，然後*真空*濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(48.00 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88-5.78 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.32-5.21 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H) ppm。

中間物32B：3-烯丙氧基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



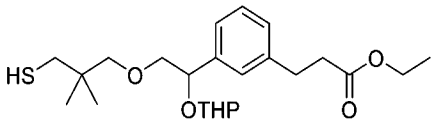
【0347】 向2-甲基丙酸甲酯(59.3 mL，517 mmol)在乾燥四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，259 mL，517 mmol)。將反應攪拌1小時，然後添加3-(氯甲氧基)丙-1-烯(中間物32A，53 g，398 mmol)在乾燥四氫呋喃(50 mL)中之溶液且在-78℃下攪拌1小時。將混合物升溫至室溫且再攪拌16小時，用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(300 g矽膠管柱，含0-18%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(38.60 g，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89-5.82 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm。

中間物32C：3-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【0348】 向3-烯丙氧基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(中間物32B，38.60 g，202 mmol)在丙酮(900 mL)中之攪拌溶液中添加含N-甲基嗎啉N-氧化物(67.2 mL，323 mmol)及四氧化鋨(513 mg，2.02 mmol)之1.6 mL水。將反應在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解在乙酸乙酯(1 L)中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動急速層析法(含10-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(25.00 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.45 (m, 7H), 2.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.20 (s, 6H) ppm。

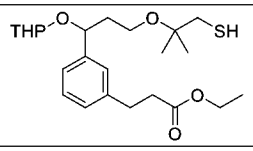
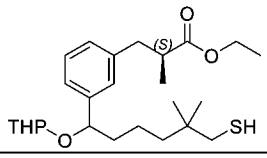
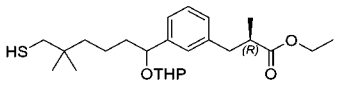
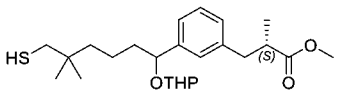
中間物33：3-(3-(2-(3-巰基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



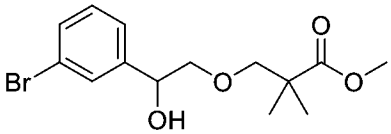
【0349】 在N_2下在室溫下向3-(3-(2-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33F，6.30 g，13.2 mmol)在乾燥乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(1.08 g，15.9 mmol)。在攪拌1小時之後，將反應在氮氣下用水(300 mL)淬滅。將混合物在氮氣下用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷溶液用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，得到呈油狀物之粗標題化合物(5.30 g，89%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0350】 基於針對中間物33描述之程序及/或針對33A至33F之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

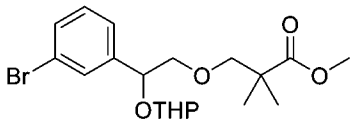
33-1		3-(3-(3-((1-巰基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	447 $[M+Na]^+$
33-2		(2S)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	459 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)
33-3		(2R)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	459 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)
33-4		(2S)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	445 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)

中間物33A：3-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0351】 向1-溴-3-碘-苯(26.00 g，91.8 mmol)在乾燥四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-40°C)之溶液中滴加異丙基氯化鎂(2 M在THF中，45.6 mL)。將反應在-40°C下攪拌1小時。然後將2,2-二甲基-3-(2-側氧基乙氧基)丙酸甲酯(中間物32，14.8 g，76.5 mmol)在20 mL四氫呋喃中之溶液滴加到上述溶液中。使混合物升溫至0°C，攪拌1.5小時，然後用飽和氯化銨水溶液(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(16.10 g，55.3%)。MS (ESI): 353 *m/z* $[M+Na]^+$。

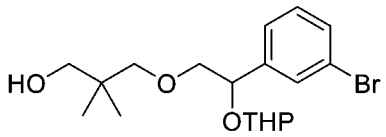
中間物33B：3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0352】 向3-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物33A，16.10 g，44.2 mmol)在二氯甲烷(250 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基苯磺酸(381 mg，2.21 mmol)，然後添加3,4-二氫-2H-吡喃(7.44 g，88.5 mmol)。將反應在

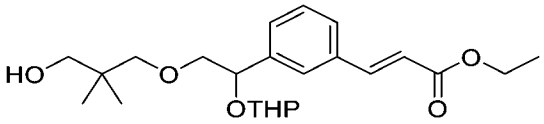
室溫下攪拌16小時，然後用水(150 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-8%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15.30 g，82%)。MS (ESI): 437 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物33C：3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0353】 在氮氣下向3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物33B，15.30 g，36.1 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加氫化鋁鋰(1.37 g，36.1 mmol)。將反應升溫至室溫且攪拌2小時。然後將混合物在0°C下用10 mL水，然後15%氫氧化鈉及30 mL水小心淬滅。將混合物過濾且濃縮濾液。殘留物進行自動急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)，得到呈無色油狀物之標題化合物(12.20 g，82.9%)。MS (ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

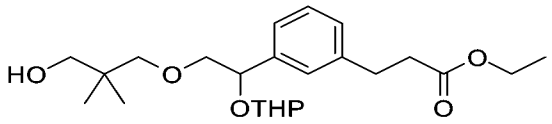
中間物33D：(E)-3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙烯酸乙酯



【0354】 向3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇(中間物33C，3.20 g，7.68 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮(30 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三*鄰*甲苯基膦(702 mg，2.31 mmol)、丙烯酸乙酯(4.18 mL，38.4 mmol)、三乙胺(5.4 mL，38.4 mmol)及最後乙酸鈀(II) (173 mg，0.768 mmol)。將反應混合物在密封管中在氬氣下在120°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫

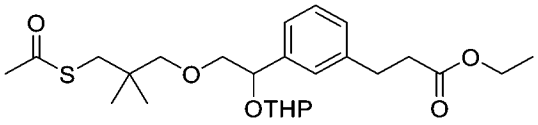
酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法(含1-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(2.60 g，81%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物33E：3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



【0355】 向(E)-3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物33D，7.90 g，19.0 mmol)在乙醇(120 mL) 中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(Raney-Ni) (3.00 g)。將懸浮液在氫氣球下在室溫下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(7.30 g，91%)。MS (ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$。

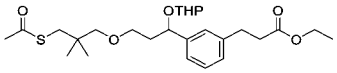
中間物33F：3-(3-(2-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



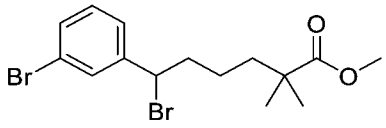
【0356】 向三苯基膦(13.80 g，52.5 mmol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(10.60 g，52.5 mmol)。在攪拌1小時之後，滴加含3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33E，7.30 g，17.5 mmol)及硫乙酸(4.00 g，52.5 mmol)之四氫呋喃(50 mL)。將混合物在室溫下攪拌5小時。將溶劑在真空下移除。將殘留物溶解在含15%乙酸乙酯之石油醚中。將不溶性材料藉由過濾移除。將濾液濃縮，然後藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(6.80 g，77%)。MS (ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0357】 基於針對中間物33F描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

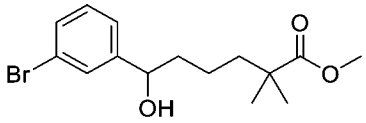
33F-1		3-(3-(3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	503 [M+Na]+

中間物34：6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己酸甲酯



【0358】 向6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物34A，3.5 g，10.6 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(8.40 g，32.0 mmol)及三苯基膦(5.7 g，21.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時。將混合物*真空*濃縮，得到粗殘留物，將其再溶解在乙酸乙酯(3 x 30 mL)中。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且*真空*濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.80 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.8 Hz & 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm。

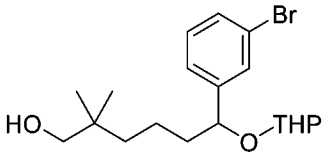
中間物34A：6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯



【0359】 在15分鐘內向1,3-二溴苯(19.50 g，82.7 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加含正丁基鋰之THF/正庚烷/乙苯(2.5 M，32.5 mL，82.7 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加2,2-二甲基-6-側氧基己酸甲酯(中間物30，13 g，75.5 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液。將反應升溫至室溫且攪拌1小時，然後用水(60 mL)淬滅且濃縮至乾。將殘留物溶於乙酸乙酯(60 mL)中。將溶液用鹽水(2 x 60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈

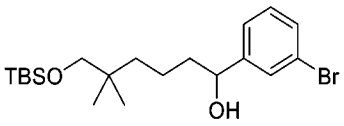
油狀物之標題化合物(8.00 g，32.2%)。MS (ESI): 311, 313 *m/z* $[M-H_2O]^+$。

中間物35：6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己-1-醇



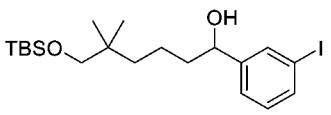
【0360】 向((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(中間物35B，24.00 g，48.0 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(144 mL，144 mmol，1M在THF中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用水(300 mL)淬滅且濃縮。將粗殘留物溶解在乙酸乙酯(300 mL)中，用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12.00 g，65%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物35A：1-(3-溴苯基)-6-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-5,5-二甲基-己-1-醇

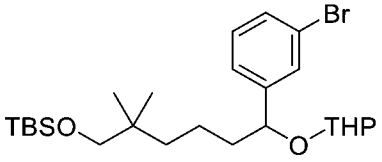


【0361】 在15分鐘內向1,3-二溴苯(24.10 g，102.0 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加*正*丁基鋰(2.5 M在己烷中，40.9 mL，102 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時，然後滴加6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己醛(中間物29，20.00 g，48.1 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液進行處理。將反應升溫至室溫且再攪拌一小時，然後用水(500 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(20.00 g，56.6%)。MS (ESI): 397, 399 *m/z* $[M-H_2O+H]^+$。

【0362】 基於針對中間物35A描述之程序製備以下中間物。

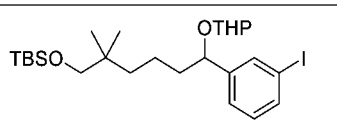
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
35A-1		6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘苯基)-5,5-二甲基己-1-醇	485.0 $[M+Na]^+$

中間物35B：((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷

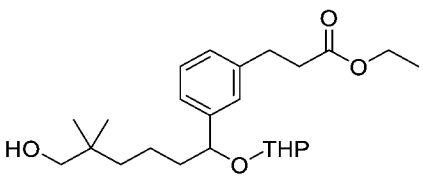


【0363】 向1-(3-溴苯基)-6-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-5,5-二甲基-己-1-醇(中間物35A，20.00 g，48.1 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(5.00 g，60.2 mmol)及對甲苯磺酸(332 mg，1.93 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌1小時，然後用二氯甲烷(200 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(24.00 g，99%)。MS (ESI): 521, 523 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0364】 基於針對中間物35B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
35B-1		三級丁基((6-(3-碘苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)二甲基矽烷	569 $[M+Na]^+$

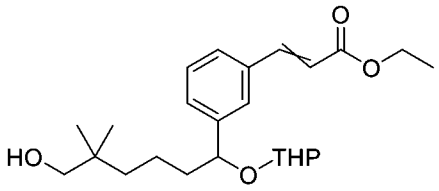
中間物36：3-[3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-四氫吡喃-2-基氧基-己基)苯基]丙酸乙酯



【0365】 向3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物36A，4.00 g，9.89 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.5 g)。將反應在氫氣下在室溫下攪拌3小時。過濾混合物。將濾液濃

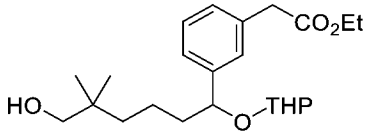
縮，得到粗標題化合物(8.00 g，89%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物36A：3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙烯酸乙酯



【0366】 向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-四氫吡喃-2-基氧基-己-1-醇(中間物35，15.00 g，38.9 mmol)、丙烯酸乙酯(7.79 g，77.9 mmol)及三乙胺(27.1 mL，195 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(4.74 g，15.6 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (1.31 g，5.84 mmol)。將反應在120℃下攪拌16小時。然後將混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(3 x 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(8.90 g，50%)。MS (ESI): 427 *m/z* $[M+H]^+$。

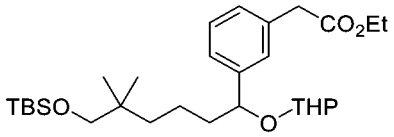
中間物37：2-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯



【0367】 向2-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯(中間物37A，3.50 g，11.8 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(35.5 mL，35.5 mmol，1M在THF中)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將反應用水(100 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且*真空*濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%

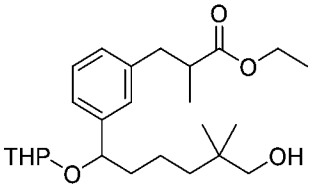
乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.50 g，75%)。MS (ESI): 415 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物37A：2-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯



【0368】 在氮氣下向((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(中間物35B) (10.00 g，20.0 mmol)在均三甲苯(120 mL)中之攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(5.11 g，30 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(146 mg，0.4 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(748 mg，1.2 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(245 mg，2.0 mmol)。將混合物在140°C下攪拌12小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(6.00 g，59%)。MS (ESI): 529 *m/z* $[M+H]^+$。

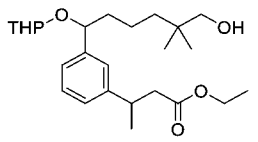
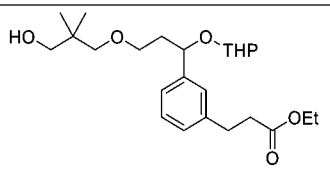
中間物38：3-[3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-四氫吡喃-2-基氧基-己基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



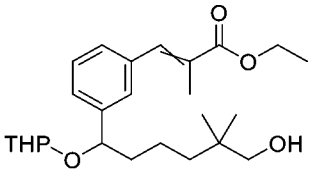
【0369】 向3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物38A，31.50 g，75.3 mmol)在乙醇(300 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(1 g)。將反應在室溫下在氫氣下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(300 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(30.00 g，94.8%)。MS (ESI): 443 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0370】 基於針對中間物38描述之程序及/或 針對38A之程序製備以下中

間物。

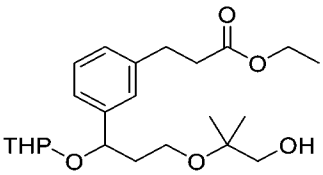
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
38-1		3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丁酸乙酯	443 $[M+Na]^+$
38-2		3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	445 $[M+Na]^+$

中間物38A：3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【0371】 向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己-1-醇(中間物35，40 g，104 mmol)、甲基丙烯酸乙酯(23.7 g，208 mmol)及三乙胺(43.4 mL，311 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(9.48 g，31.1 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (2.33 g，10.4 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在120°C下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(31.50 g，73%)。MS (ESI): 441 *m/z* $[M+Na]^+$。

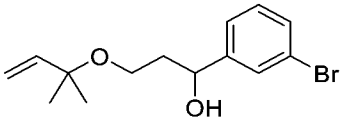
中間物39：3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯



【0372】 向(E)-3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-

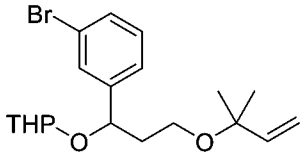
基)氧基)丙基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物39E，9.10 g，22.4 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(2.0 g)。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(100 mL)洗滌。然後將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(8.2 0 g，92%)。MS (ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39A：1-(3-溴苯基)-3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇



【0373】 向1-溴-3-碘-苯(6.50 g，23.0 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加異丙基氯化鎂-氯化鋰錯合物(1.3M在THF中，17.7 mL，23 mmol)。在此溫度下攪拌1小時之後，將反應混合物用3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙醛(中間物31，3.27 g，23 mmol)溶液處理。將反應升溫至室溫且攪拌1小時，然後用水(100 mL)淬滅且濃縮至乾。將殘留物溶解在乙酸乙酯(200 mL)中，用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.90 g，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz,1H), 5.82 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 14.2, 3.2 Hz, 2H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.92 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.3 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm。

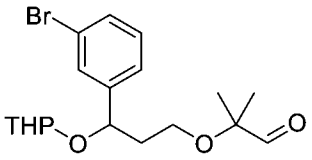
中間物39B：2-(1-(3-溴苯基)-3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙氧基)四氫-2H-吡喃



【0374】 向1-(3-溴苯基)-3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇(中間物39A，21.00 g，70.2 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(8 mL，87.7 mmol)及對甲苯磺酸(483 mg，2.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小

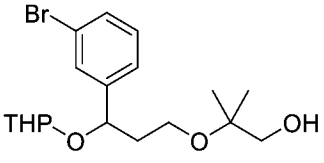
時，然後用水(300 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(21.00 g，78.1%)。MS (ESI): 405, 407 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39C：2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙醛



【0375】 向2-(1-(3-溴苯基)-3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙氧基)四氫-2H-吡喃(中間物39B) (20.00 g，52.2 mmol)在四氫呋喃(400 mL)及水(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加二水合銥酸鉀(VI) (961 mg，2.61 mmol)及2,6-二甲基吡啶(6.08 mL，5.59 mmol)。將混合物在0°C下攪拌10分鐘，然後用高碘酸鈉(55.8 g，261.0 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(13.00 g，64.7%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

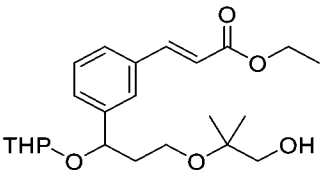
中間物39D：2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙-1-醇



【0376】 向2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙醛(中間物39C，13.00 g，33.7 mmol)在甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(1.28 g，33.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用水(200 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 200 mL)洗

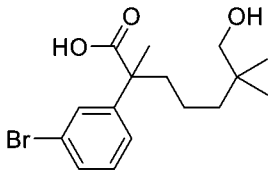
滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(12.00 g，粗品)。MS (ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39E：(E)-3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙烯酸乙酯



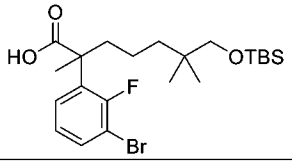
【0377】 向2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙-1-醇(中間物39D，12.00 g，31.0 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中依次添加丙烯酸乙酯(10.1 mL，92.9 mmol)、三乙胺(13.0 mL，92.9 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(2.83 g，9.29 mmol)及乙酸鈀(II) (696 mg，3.1 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在120℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.10 g，72%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物40：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸

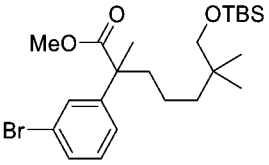


【0378】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯(中間物40B，10.0 g，28.0 mmol)在3:1四氫呋喃/甲醇(320 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(84 mL，84 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後藉由LCMS進行分析且發現反應完全。在添加1.0 M鹽酸進行酸化(酸化至大約pH 4，藉由石蕊試紙)之後，將混合物用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取。將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈無色油狀物之粗標題化合物(8.80 g，92%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 365 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0379】 基於針對中間物40及/或 針對中間物40A及中間物40B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
40-1		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸	475, 477 *m/z* $[M+H]^+$；RT：3.03 min。(LC-MS方法39)

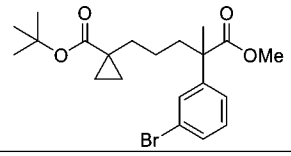
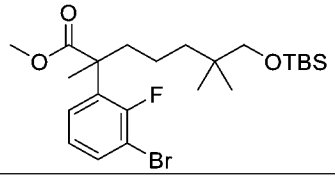
中間物40A：2-(3-溴苯基)-5-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基戊酸甲酯



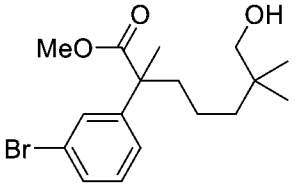
【0380】 在20分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(10.0 g，41.1 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-65℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(24.7 mL，49.4 mmol)。將混合物在-65℃下保持一小時，然後在20分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，17.6 g，49.4 mmol)。然後使反應升溫至室溫且再攪拌兩小時。在此之後，將反應藉由緩慢添加氯化銨水溶液(100 mL)淬滅。將雙相混合物用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取並且將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(13.3 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.45 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.03-1.78 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.27-1.09 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.78 (s, 6H), 0.02 (s, 6H) ppm。

【0381】 基於針對中間物40A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

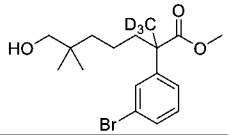
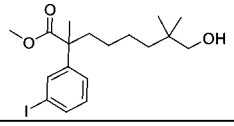
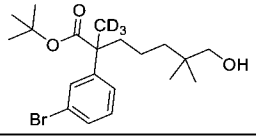
40A-1		1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯	447, 449 *m/z* $[M+Na]^+$
40A-2		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	489, 491 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.93 min。(LC-MS方法38)

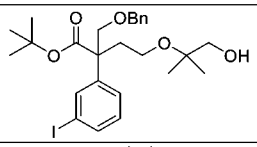
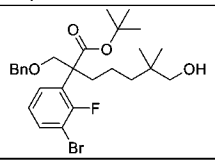
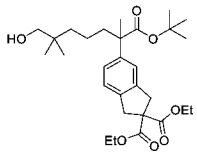
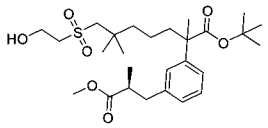
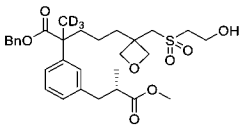
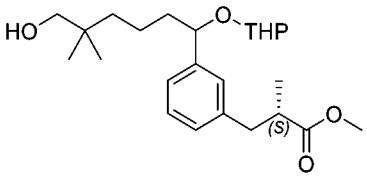
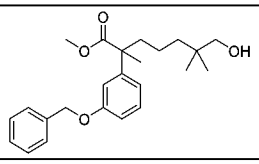
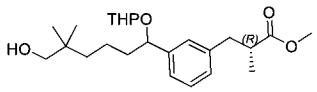
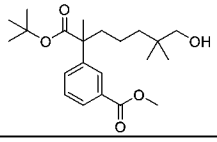
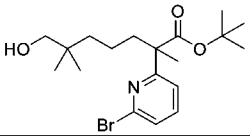
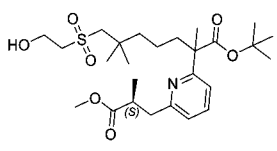
中間物40B：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯

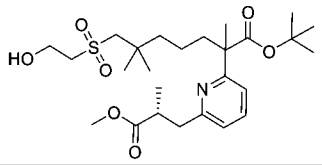


【0382】 向2-(3-溴苯基)-5-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物40A，16.1 g，34.1 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(102 mL，102 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。將所得之膠狀固體在乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(80 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用2.0 N鹽酸(1 x 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(220 g矽膠管柱，含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(11.2 g，92%)。MS (ESI): 339 m/z [M-OH-]+。

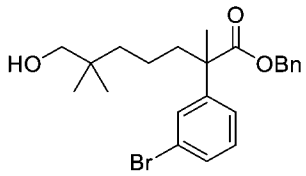
【0383】 基於針對中間物40B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
40B-1		2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	384, 382 $[M+Na]^+$
40B-2		8-羥基-2-(3-碘苯基)-2,7,7-三甲基辛酸甲酯	441 $[M+Na]^+$
40B-3		2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	424, 426 $[M+Na]^+$

40B-4		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	577 $[M+Na]^+$
40B-5		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	545, 547 $[M+Na]^+$
40B-6		5-(1-(三級丁氧基)-7-羥基-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	527 $[M+Na]^+$
40B-7		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	535 $[M+Na]^+$
40B-8		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	564
40B-9		(2S)-3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	429 (非鏡像異構物之混合物)
40B-10		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	407 $[M+Na]^+$
40B-11		(2R)-3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	429 $[M+Na]^+$
40B-12		3-(1-(三級丁氧基)-7-羥基-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	396 $[M+H_2O]^+$
40B-13		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	400, 402
40B-14		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514

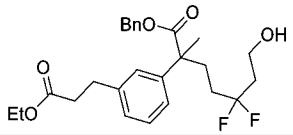
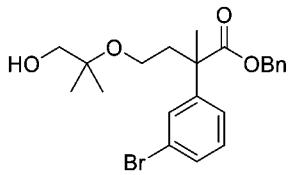
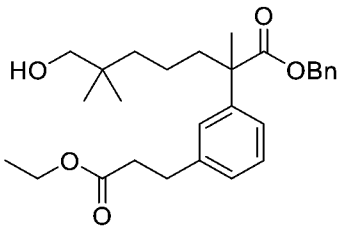
40B-15		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514

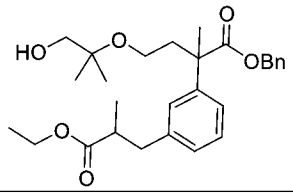
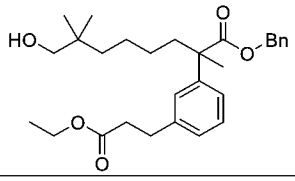
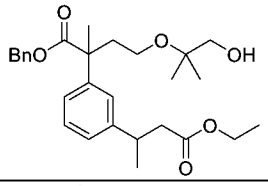
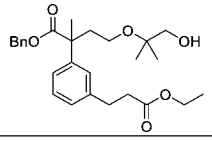
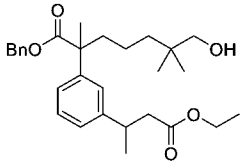
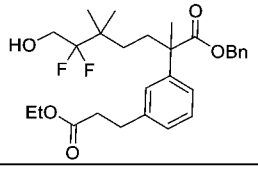
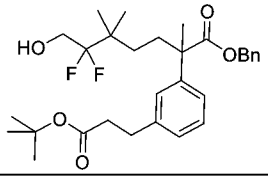
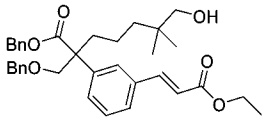
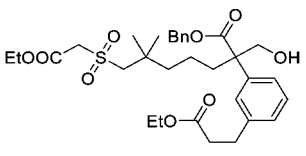
中間物41：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

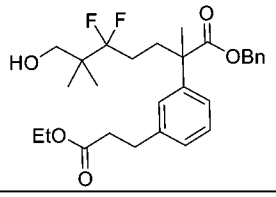
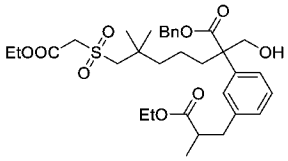
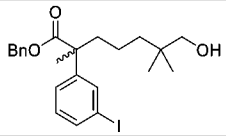


【0384】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物40，20.0 g，58.3 mmol)在丙酮(300 mL)中之攪拌溶液中添加溴化苄(8.30 mL，11.9 g，69.9 mmol)及碳酸鉀(16.1 g，116 mmol)。將反應在70°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(22.0 g，87%)。MS (ESI): 455, 457 m/z [M+Na]+。

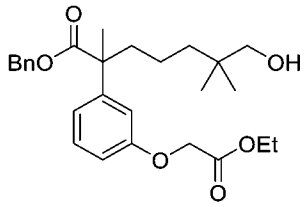
【0385】 基於針對中間物41描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
41-1		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2-甲基庚酸苄酯	485 $[M+Na]^+$。
41-2		2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	457, 459 $[M+Na]^+$。
41-3		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 3 H), 5.12 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H),

			2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.27-1.19 (m, 7 H), 0.70 (s, 6H) ppm。
41-4		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	471
41-5		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-8-羥基-2,7,7-三甲基辛酸苄酯	469
41-6		2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	493 $[M+Na]^+$。
41-7		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	457
41-8		2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	469
41-9		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-羥基-2,5,5-三甲基庚酸苄酯	513 $[M+Na]^+$
41-10		2-(3-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-羥基-2,5,5-三甲基庚酸苄酯	541 $[M+Na]^+$
41-11		(E)-2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸苄酯	559
41-12		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯	627 $[M+Na]^+$

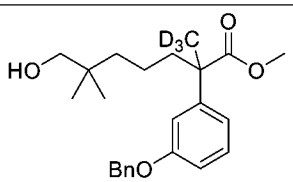
41-13		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	513 $[M+Na]^+$
41-14		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯	641 $[M+Na]^+$
41-15		7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物1	503 $[M+Na]^+$ 98% ee

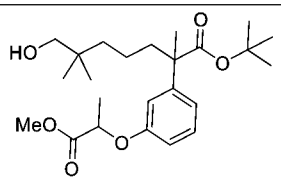
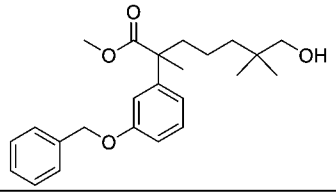
中間物42：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



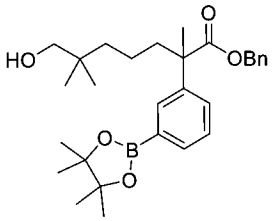
【0386】 向粗7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物42C，16.0 g，43.2 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(9.6 mL，14 g，87 mmol)及碳酸鉀(14.9 g，108 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黏性油狀物之標題化合物(15.0 g，76%)。MS (ESI): 479 m/z [M+Na]+。

【0387】 基於針對中間物42及/或針對中間物42A-B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42-1		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	410

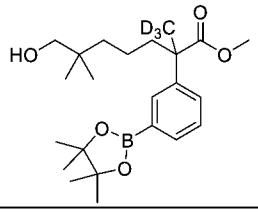
42-2		7-羥基-2-(3-((1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	445.3 $[M+Na]^+$
42-3		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	407 $[M+Na]^+$

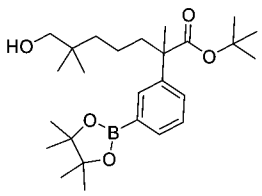
中間物42A：7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸苄酯



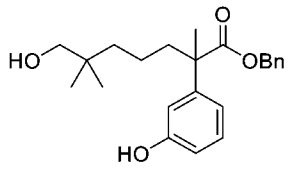
【0388】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物41，20.0 g，46.1 mmol)在1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(17.6 g，69.3 mol)、乙酸鉀(11.3 g，115 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(3.77 g，4.62 mmol)。在用氬氣吹掃15分鐘之後，將混合物在85℃下加熱隔夜。將反應冷卻至室溫且在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(21.1 g，95%)。MS (ESI): 503 m/z [M+Na]+。

【0389】 基於針對中間物42A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42A-1		7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸甲酯	430 *m/z* $[M+Na]^+$

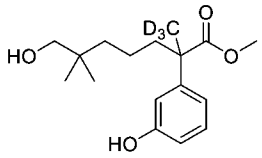
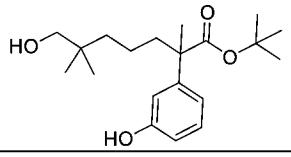
42A-2		7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸三級丁酯	469.3 $[M+Na]^+$

中間物42B：7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

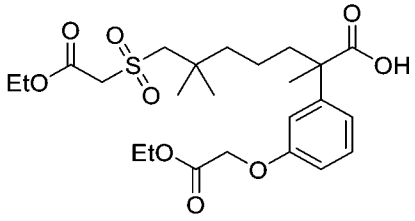


【0390】 向7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸苄酯(中間物42A，21.0 g，43.7 mmol)在2:1四氫呋喃/水(600 mL)中之攪拌溶液中添加四水合過硼酸鈉(20.2 g，131 mmol)。將反應在室溫下攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。獲得呈黏性油狀物之粗標題化合物(16.0 g，99%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 393 m/z [M+Na]+。

【0391】 基於針對中間物42B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42B-1		7-羥基-2-(3-羥基苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	298
42B-2		7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	359.2 $[M+Na]^+$

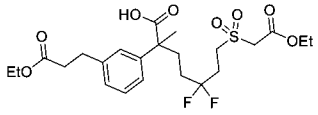
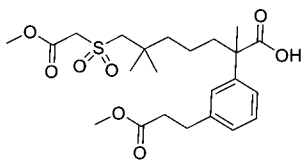
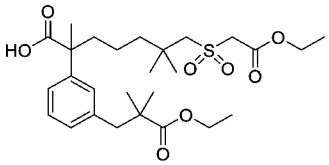
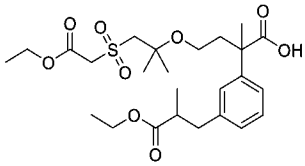
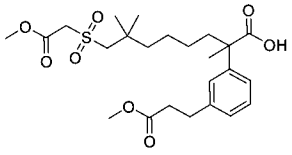
中間物43：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸

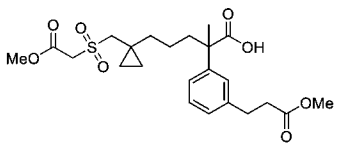
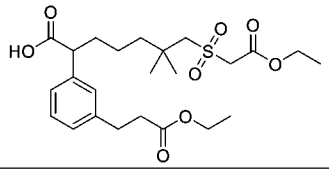
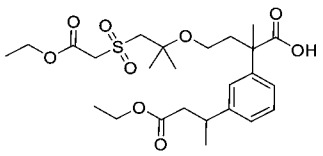
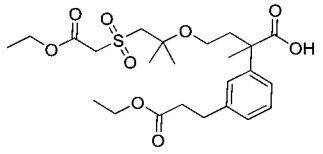
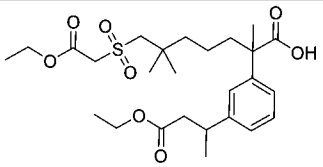
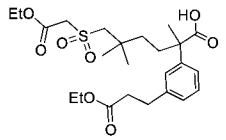
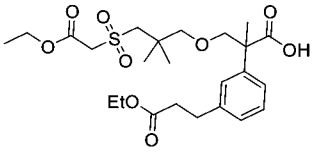
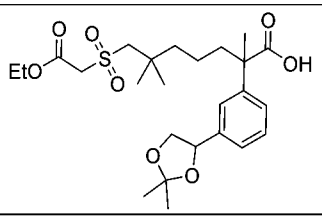
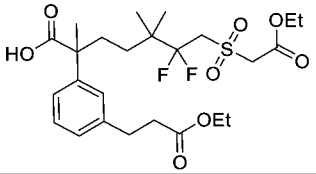
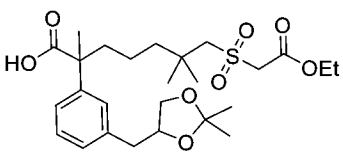


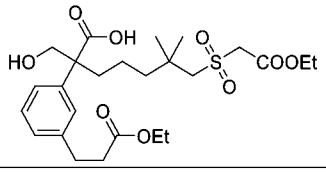
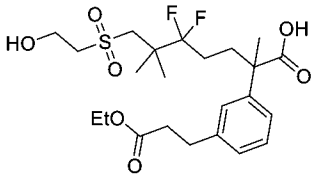
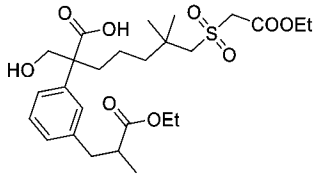
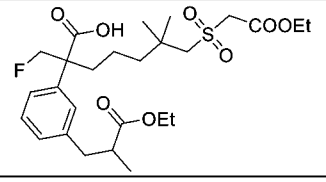
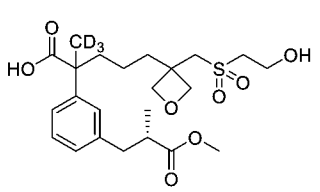
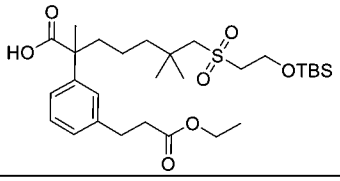
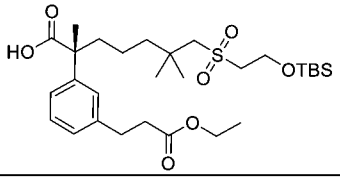
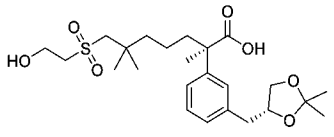
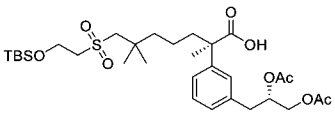
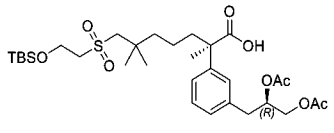
【0392】 將2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基

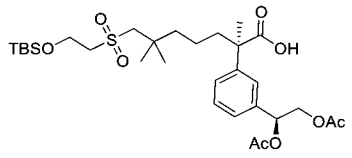
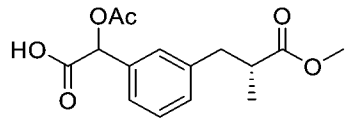
乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物43C，5.28 g，8.94 mmol)及10%碳載鈀(1.00 g)在甲醇(50 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(經由氣球)回填氫氣。使反應進行兩個小時，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外之甲醇(共150 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈淡琥珀色油狀物之粗標題化合物(3.98 g，89%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 523 m/z [M+Na]+。

【0393】 基於針對中間物43及/或針對中間物43A至中間物43C描述之程序製備以下中間物。

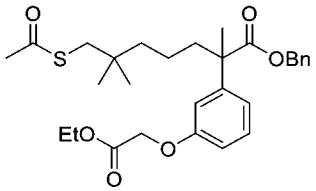
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
43-1		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸	507
43-2		7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 4H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3 H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 2 H), 2.84 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.90-1.47 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 4H), 1.06 (s, 6H) ppm。
43-3		2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	549 $(M+Na)^+$
43-4		2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸	537
43-5		8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,7,7-三甲基辛酸	507 $[M+Na]^+$

43-6		5-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基戊酸	469
43-7		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基庚酸	507 [M+Na]$^+$
43-8		4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丁酸	537 [M+Na]$^+$
43-9		4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基丁酸	523 [M+Na]$^+$
43-10		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	535 [M+Na]$^+$
43-11		6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,5,5-三甲基己酸	507 [M+Na]$^+$
43-12		3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基丙酸	523 [M+Na]$^+$
43-13		2-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	521 [M+Na]$^+$
43-14		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸	535
43-15		2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	535 [M+Na]$^+$

43-16		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸	537 [M+Na]$^+$
43-17		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	515 [M+Na]$^+$
43-18		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸	551 [M+Na]$^+$
43-19		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基庚酸	531
43-20		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸	474
43-21		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]$^+$
43-22		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]$^+$
43-23		(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸(1,3-二氧戊環之約7:3 R:S混合物)	493 [M+Na]$^+$；RT：1.65 min。(LC-MS方法003)
43-24		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二乙醯氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(約7:3 S:R混合物在二醇位置)	651 [M+Na]$^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法004)
43-25		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2,3-二乙醯氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	651 [M+Na]$^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法004)

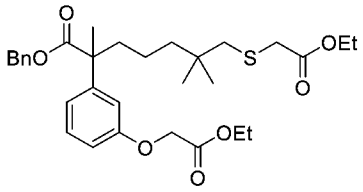
		(約7:3 R:S混合物在二醇位置)	
43-26		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-1,2-二乙醯氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	637 [M+Na]$^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法003)
43-27		2-乙醯氧基-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸	317 [M+Na]$^+$；RT：1.74 min。(LC-MS方法003)

中間物43A：7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0394】 在10分鐘內向三苯基膦(13.8 g，52.6 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(10.3 mL，10.6 g，52.3 mmol)。將混合物保持在0°C直至觀察到形成白色固體。此時，在30分鐘內滴加先前製備之2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物42，7.99 g，17.5 mmol)及硫乙酸(3.76 mL，4.00 g，52.6 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之溶液。在添加後，將反應在0°C下攪拌一小時，使升溫至室溫且再攪拌一小時。然後將混合物濃縮，且將粗殘留物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性淡琥珀色油狀物之標題化合物(7.82 g，87%)。MS (ESI): 537 *m/z* [M+Na]$^+$。

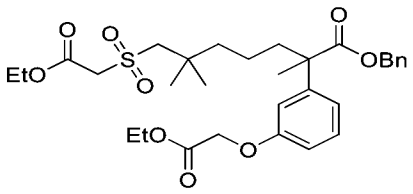
中間物43B：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0395】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,6,6-三

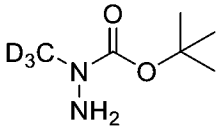
甲基庚酸苄酯(中間物43A，8.19 g，15.9 mmol)乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(2.3 mL，3.5 g，21 mmol)，然後添加固體乙醇鈉(1.63 g，24.0 mmol)。在室溫下一小時之後，將混合物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈琥珀色油狀物之標題化合物(6.69 g，75%)。MS (ESI): 581 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物43C：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0396】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物43B，5.98 g，10.7 mmol)在甲醇(500 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(6.61 g，5.35 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(60 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌兩小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈泡沫膠狀物之粗標題化合物(5.28 g，84%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 613 *m/z* $[M+Na]^+$。

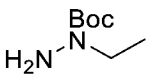
中間物44：1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯



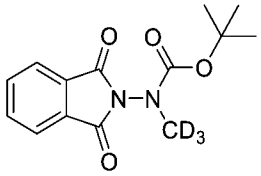
【0397】 向(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(20.0 g，71.6 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加一水合肼(10.4 mL，10.7 g，214 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜。在此期間，混合物中積累了白色沉澱(可能係酞醯亞胺裂解生成之2,3-二氫酞嗪-1,4-二酮副產物)。將固體過濾掉且再

用四氫呋喃(3 x 20 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(9.71 g，91%)，其不經純化即使用。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm。

【0398】 基於針對中間物44及/或針對中間物44A描述之程序製備以下中間物。

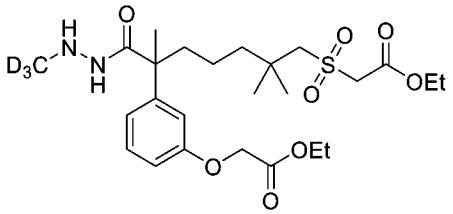
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
44-1		1-乙基肼-1-甲酸三級丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 4.39 (s, 2H), 3.26 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.02 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

中間物44A：(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯



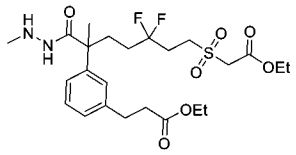
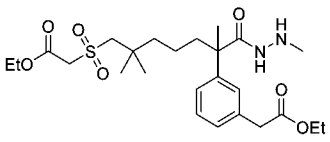
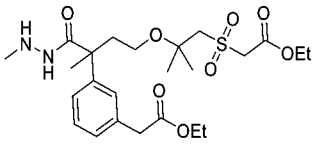
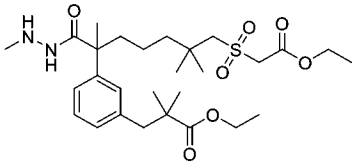
【0399】 向*N*-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯(20.0 g，76.3 mmol)、三苯基膦(30.0 g，114 mmol)及甲醇-d_4 (4.63 mL，4.11 g，114 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中一次性添加偶氮二甲酸二異丙酯(22.5 mL，23.1 g，114 mmol)。在添加後，將冷卻浴移除。使反應在室溫下進行兩小時，然後濃縮。將獲得之殘留物與乙酸乙酯一起研磨且將所得之懸浮液過濾出白色固體(氧化三苯膦)。將固體用額外之乙酸乙酯(2 x 50 mL)沖洗且將合併之濾液濃縮成粗殘留物，粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化。獲得呈白色固體之標題化合物(20.0 g，94%)。MS (ESI): 302 *m/z* $[M+Na]^+$。

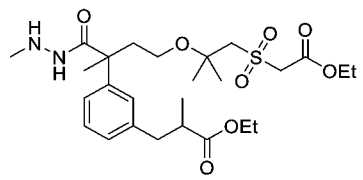
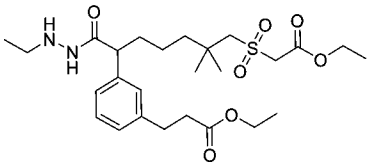
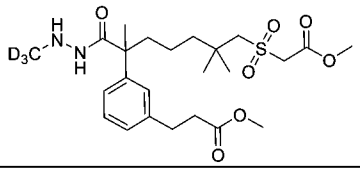
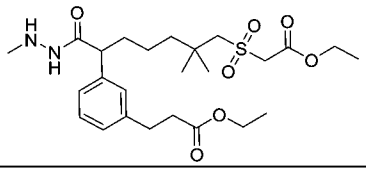
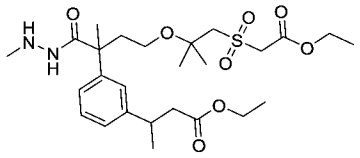
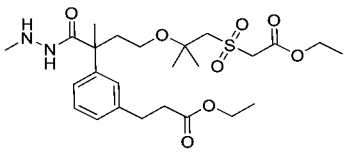
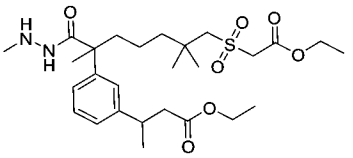
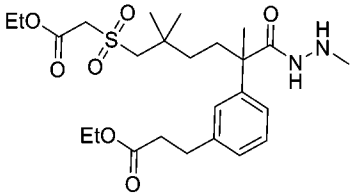
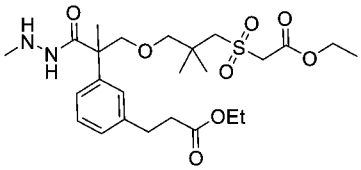
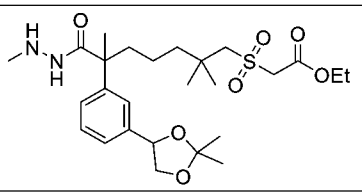
中間物45：2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯

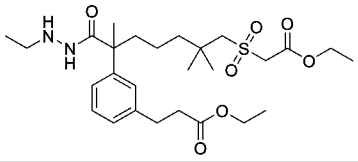
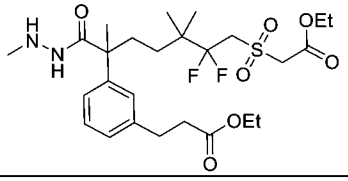
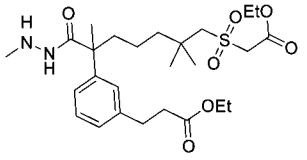
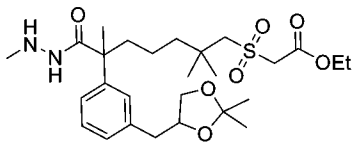
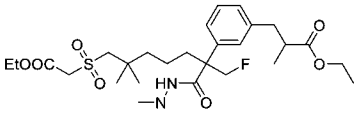
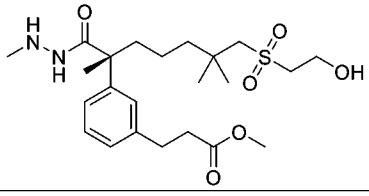


【0400】 向2-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-(甲基-d3)肼-1-甲酸三級丁酯(中間物45A，3.39 g，5.37 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL，3.0 g，26 mmol)。在室溫下四小時之後，藉由LCMS分析反應且發現反應完全。向混合物中緩慢添加稀碳酸氫鈉水溶液直至達到鹼性pH。將有機層取出且與水相之第二萃取物(二氯甲烷，1 x 50 mL)合併。將溶液用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈膠狀物之粗標題化合物(2.50 g，88%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 532 m/z [M+H]+。

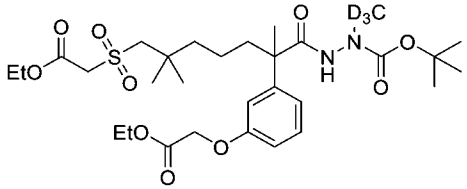
【0401】 基於針對中間物45及/或針對中間物45A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
45-1		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	535
45-2		2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	513
45-3		2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸	515
45-4		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯	555

45-5		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	543
45-6		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-6,6-二甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	549 [M+Na]+
45-7		3-(3-(7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-(甲基-d3)肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	502
45-8		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	513
45-9		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丁酸乙酯	543
45-10		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丙酸乙酯	529
45-11		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸乙酯	541
45-12		3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基已-2-基)苯基)丙酸乙酯	513
45-13		3-(3-(3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)丙酸乙酯	529
45-14		2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	527

45-15		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	563 [M+Na]+
45-16		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	563
45-17		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	527
45-18		2-((6-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	541
45-19		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	559
45-20		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	471

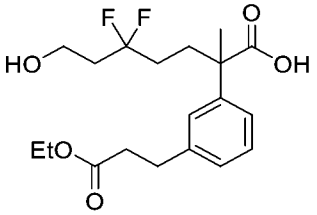
中間物45A：2-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯



【0402】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43，4.00 g，7.99 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中依次添加粗1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯(中間物44，1.43 g，9.58 mmol)、1-甲基咪唑(2.23 mL，2.30 g，28.0 mmol)及氯-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(2.24 g，7.98 mmol)。將反應攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃

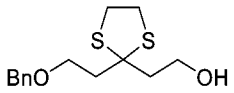
縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈泡沫膠狀物之標題化合物(3.39 g，67%)。MS (ESI): 654 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2-甲基庚酸



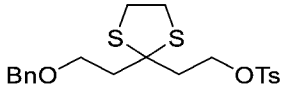
【0403】 將7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸(中間物46F，2.99 g，6.49 mmol)及10%碳載鈀(0.600 g)在乙醇(60 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外之乙醇(2 x 30 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(2.20 g，91%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 395 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46A：2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙-1-醇



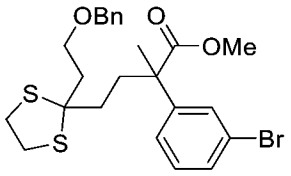
【0404】 在15分鐘內向1,3-二硫戊環-2,2-二乙醇(Tsotinis, A. *等人J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436；19.4 g，99.8 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中分批添加氫化鈉在礦物油中之60%分散液(4.39 g，110 mmol)。在添加後，將起泡之混合物在室溫下再攪拌一小時，然後用溴化苄(13.1 mL，18.8 g，110 mmol)處理。將反應攪拌隔夜，然後在水(300 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將溶液濃縮，得到粗產物，粗產物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含10-20%乙酸乙酯之石油醚)。得到呈無色膠狀物之標題化合物(21.97 g，77%)。MS (ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46B：4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙酯



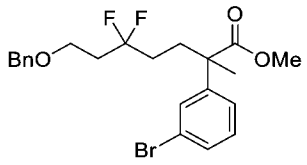
【0405】 在15分鐘內向2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙-1-醇(中間物46A，21.97 g，77.2 mmol)在吡啶(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加*對*甲苯磺醯氯(17.7 g，92.8 mmol)。使混合物升溫至室溫，然後再攪拌兩小時，然後在水(300 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將溶液濃縮，且所得之粗產物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化。得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(19.0 g，77%)。MS (ESI): 439 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46C：4-(1-(2-(苄氧基)乙基)環戊基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



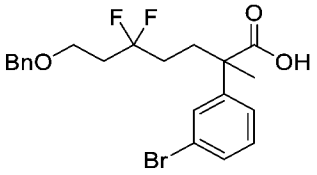
【0406】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(10.5 g，43.2 mmol)及4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙酯(中間物46B，19.0 g，43.3 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鈉在四氫呋喃中之2.0 M溶液(32.4 mL，64.8 mmol)。將冷卻浴移除，且將反應在室溫下攪拌隔夜。在此之後，將混合物用氯化銨水溶液(300 mL)稀釋。將雙相混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取並且將合併之有機層用鹽水(1 x 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色膠狀物之標題化合物(13.0 g，59%)。MS (ESI): 509 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46D：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸甲酯



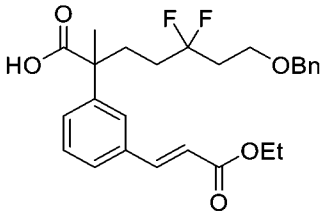
【0407】 向1 L聚乙烯瓶中裝入1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(18.2 g，63.7 mmol)、二氯甲烷(200 mL)及攪拌棒。將懸浮液劇烈攪拌且冷卻至0°C。快速依次添加吡啶鎓聚(氟化氫) (70 wt%氟化氫；13.3 mL，10.2 g氟化氫，512 mmol)及4-(1-(2-(苄氧基)乙基)環戊基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物46C，13.0 g，25.5 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之預製溶液。將紅色混合物在0°C下保持30分鐘，然後用己烷(300 mL)稀釋且添加鹼式氧化鋁(200 g)。將所得之漿料攪拌五分鐘，然後吸濾。將氧化鋁用二氯甲烷(共約250 mL)沖洗且將合併之濾液濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(4.41 g，38%)。MS (ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46E：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸



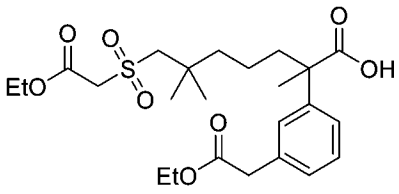
【0408】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸甲酯(中間物46D，4.39 g，9.64 mmol)在5:1甲醇/水(60 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.60 g，38.1 mmol)。將混合物在60°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫。將攪拌之溶液用水(20 mL)稀釋且用1.0 N鹽酸處理直至達到酸性pH (5-6，藉由石蕊試紙)。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取且將合併之有機層用水(1 x 150 mL)及鹽水(1 x 150 mL)洗滌。將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗殘留物，殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化。獲得呈棕褐色固體之標題化合物(3.70 g，87%)。MS (ESI): 463, 465 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46F：7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸



【0409】 向微波反應容器中裝載7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸(中間物46E，3.50 g，7.93 mmol)、1-甲基-2-吡咯啶酮(15 mL)、丙烯酸乙酯(2.6 mL，2.4 g，24 mmol)、乙酸鈀(II) (0.365 g，1.63 mmol)、三(*鄰*甲苯基)膦(1.68 g，5.52 mmol)及三乙胺(5.5 mL，4.0 g，39 mmol)。將攪拌之混合物用氮氣吹掃大約10分鐘，然後將容器密封且在微波反應器中在130℃下加熱兩小時。在此之後，將反應冷卻至室溫且吸濾。將收集之固體用乙酸乙酯(共約100 mL)沖洗且將合併之濾液用水(4 x 50 mL)及鹽水(2 x 50 mL)洗滌。然後將有機溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(2.99 g，82%)。MS (ESI): 461 *m/z* $[M+H]^+$。

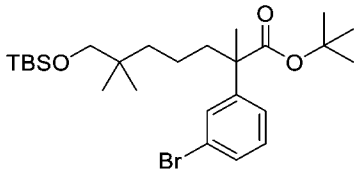
中間物47：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基庚酸



【0410】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47F，3.01 g，5.57 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(10.0 mL，14.9 g，13.1 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應濃縮且殘留物直接進行自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)。得到呈無色膠狀物之標題化合物(2.31 g，86%)。MS (ESI): 507 *m/z* $[M+Na]^+$。

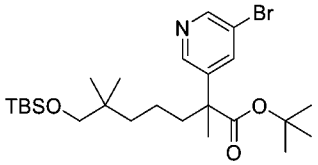
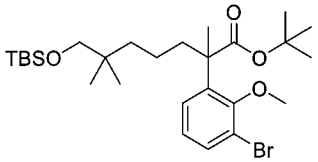
中間物47A：2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸

三級丁酯



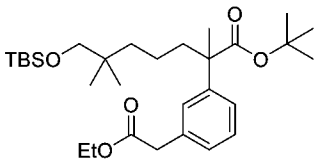
【0411】 在20分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯(中間物15，30.8 g，108 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(92.6 mL，185 mmol)。將反應在-78°C下保持兩小時，然後在15分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，42.5 g，119 mmol)進行處理。將冷卻浴移除，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在藉由緩慢添加氯化銨水溶液(50 mL)淬滅反應之後，將混合物濃縮以移除有機溶劑。將殘留物在鹽水(200 mL)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配，且將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 300 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈近無色油狀物之標題化合物(50.1 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82 -1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.17 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 0.02-0.00 (m, 6H) ppm。

【0412】 基於針對中間物47A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
47A-1		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	MS: 514, 516；RT：3.18 min。(LCMS方法034)
47A-2		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	MS: 565, 567 $[M+Na]^+$；RT：4.44 min。(LC-MS方法50)

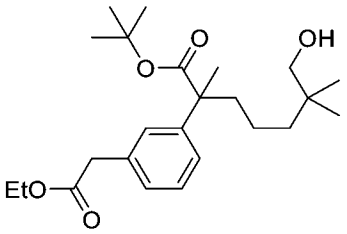
中間物47B：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯

基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



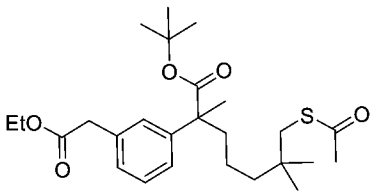
【0413】 向2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47A，15.0 g，29.2 mmol)在均三甲苯(150 mL)中之攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(7.46 g，43.8 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(0.214 g，0.585 mmol)、*rac*-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(1.09 g，1.75 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(0.357 g，2.92 mmol)。將混合物用氬氣噴射15分鐘，然後在140°C下加熱隔夜。在此之後，將反應冷卻至室溫，濃縮成乾燥殘留物，且在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠黏固體之標題化合物(5.99 g，39%)。MS (ESI): 543 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47C：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



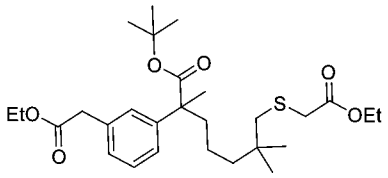
【0414】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47B，5.99 g，11.5 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(23.0 mL，23.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(3.30 g，71%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47D：7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯



【0415】 在4-5分鐘內向三苯基膦(4.26 g，16.2 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(3.20 mL，3.29 g，16.3 mmol)。將混合物保持在0°C。在出現白色沉澱後(大約30分鐘)，在5分鐘內滴加2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47C，3.30 g，8.12 mmol)及硫乙酸(1.16 mL，1.24 g，16.2 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之預製溶液。將反應在0°C下再保持一小時，升溫至室溫，然後攪拌最後一小時。在此之後，將混合物濃縮成乾燥殘留物，乾燥殘留物直接進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性琥珀色油狀物之標題化合物(3.71 g，98%)。MS (ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

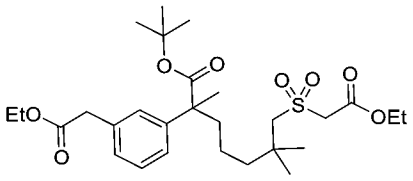
中間物47E：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-甲基庚酸三級丁酯



【0416】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯(中間物47D，3.71 g，7.98 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(1.15 mL，1.73 g，10.4 mmol)，然後添加固體乙醇鈉(0.813 g，11.9 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黏

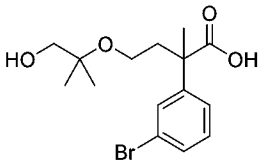
性油狀物之標題化合物(3.11 g，77%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47F：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



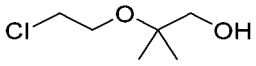
【0417】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-甲基庚酸三級丁酯(中間物47E，13.11 g，6.11 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(6.20 g，5.02 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(31 mL)中之溶液。在添加後，將冷卻浴移除，且將反應在室溫下攪拌兩小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠狀固體之標題化合物(3.01 g，91%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48：2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸



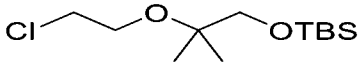
【0418】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物48E，50.0 g，139 mmol)在四氫呋喃(250 mL)及甲醇(80 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加5.0 M氫氧化鋰水溶液(83.5 mL，418 mmol)。將反應在60°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且添加1.0 N鹽酸(約420 mL)進行酸化(pH 4)。將混合物用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈無色膠狀物之粗標題化合物(43.0 g，90%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 367, 369 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48A：2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙-1-醇



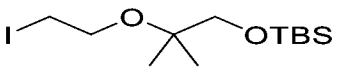
【0419】 向1,1-二甲基環氧乙烷(73.9 mL，60.0 g，832 mmol)在2-氯乙醇(335 mL，402 g，5.00 mol)中之攪拌溶液中添加磷鎢酸水合物(9.66 g，3.35 mmol，基於無水分子量)。將反應在45℃下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮，移除過量之2-氯乙醇。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈近無色油狀物之標題化合物(51.0 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.58 (m, 4H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 6H) ppm。

中間物48B：三級丁基(2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷



【0420】 向2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙-1-醇(中間物48A，51.0 g，334 mmol)在二氯甲烷(1 L)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(60.4 g，401 mmol)，然後添加咪唑(45.5 g，668 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(61.0 g，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm。

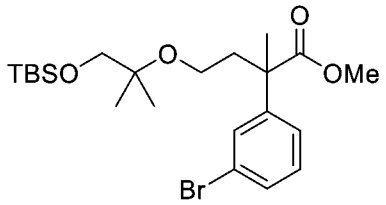
中間物48C：三級丁基(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷



【0421】 向三級丁基(2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷(中間物48B，22.0 g，82.4 mmol)在丙酮(500 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(37.1 g，248 mmol)。將混合物在75℃下加熱48小時，然後冷卻至室溫且濃縮。將獲得之殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。所得之粗產物藉由自動急速層析法(330 g矽膠

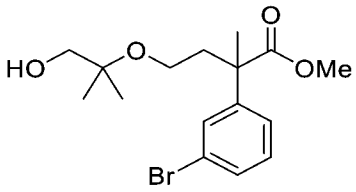
管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(25.0 g，85%)。MS (ESI): 381 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48D：2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯



【0422】 在15分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(15 g，61.7 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(37.0 mL，74.0 mmol)。將混合物在-78℃下保持兩小時，然後在15分鐘內滴加三級丁基(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷(中間物48C，24.3 g，67.8 mmol)。在添加後，使反應緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。然後將混合物用水(300 mL)稀釋(緩慢地，初始地)且濃縮，移除有機溶劑。將所得之膠狀固體懸浮液用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈微琥珀色膠狀物之標題化合物(22.0 g，75%)。MS (ESI): 495, 497 *m/z* $[M+Na]^+$。

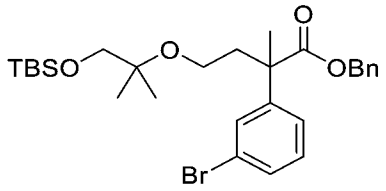
中間物48E：2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯



【0423】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物48D，22.0 g，46.5 mmol)在四氫呋喃(140 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(139 mL，139 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將

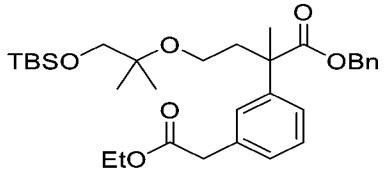
有機層用額外份之水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色泡沫膠狀物之標題化合物(14.2 g，85%)。MS (ESI): 359, 361 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物49：2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯



【0424】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物41-2，9.60 g，22.1 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(3.99 g，26.5 mmol)，然後添加咪唑(3.00 g，44.1 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋且用鹽水(2 x 100 mL)洗滌。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。此種物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(11.4 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.43-3.29 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.01(s, 6H) ppm。

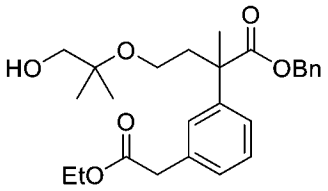
中間物50：4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丁酸苄酯



【0425】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物49，11.1 g，20.2 mmol)在均三甲苯(110 mL)中之

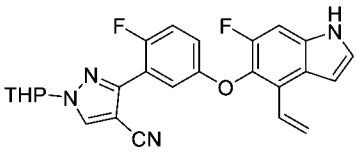
攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(5.11 g，30.0 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(0.146 g，0.399 mmol)、*rac*-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(0.750 g，1.20 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(0.250 g，2.05 mmol)。將混合物用氬氣噴射15分鐘，然後在140°C下加熱隔夜。在此之後，將反應冷卻至室溫，濃縮成乾燥殘留物，且在乙酸乙酯(300 mL)及水(150 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(6.30 g，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 6H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm。

中間物51：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯



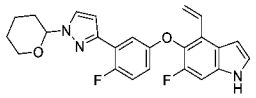
【0426】 向4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物50，6.30 g，11.3 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0M溶液(22.6 mL，22.6 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(60 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色泡沫膠狀物之標題化合物(4.01 g，80%)。MS (ESI): 465 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物52：3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈

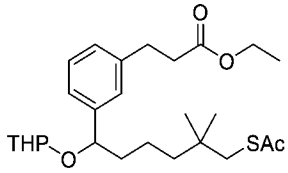


【0427】 向6-氟-5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20，5.8 g，14.6 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之攪拌溶液中添加3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物26，5.75 g，19.0 mmol)、碳酸銫(9.51 g，29.2 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (1.46 g，1.19 mmol)。將反應用氬氣吹掃且在100°C下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.2 g，64%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$。

【0428】 基於針對中間物52描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
52-1		6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚	422

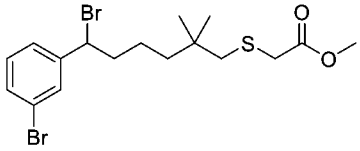
中間物53：3-(3-(6-(乙醯基硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



【0429】 在0°C下向三苯基膦(16.50 g，62.7 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(12.3 mL，62.7 mmol)，且將所得之混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體。在0°C下滴加3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(中間物36，8.50 g，20.9 mmol)及硫乙酸(4.48 mL，62.7 mmol)在四氫呋喃中之溶液，然後在0°C下攪拌1小時且在25°C下攪拌1小時。將溶劑在減壓下蒸發且殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠

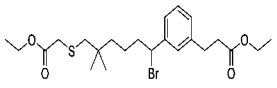
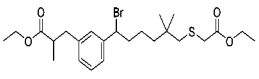
管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7.10 g，73%)。MS (ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

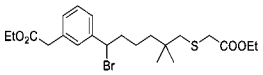
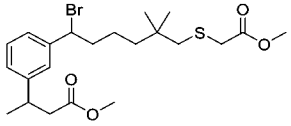
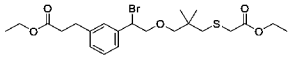
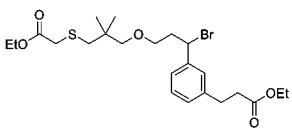
中間物54：2-((6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



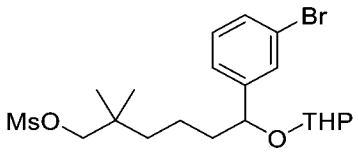
【0430】 向2-((6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54D，6.50 g，16.7 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(4.46 g，25.0 mmol)，然後添加三苯基膦(6.57 g，25.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(5.20 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.06 (dt, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 1.46 (td, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.36–1.26 (m, 3H), 0.94 (s, 6H) ppm。

【0431】 基於針對中間物54及/或針對中間物54A-54D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
54-1		3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯	509, 511 $[M+Na]^+$。
54-2		3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.74- 2.64 (m,

			2H), 2.57 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 6H) ppm。
54-3		2-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基已基)苯基)乙酸乙酯	495, 497 $[M+Na]^+$
54-4		3-(3-(1-溴-6-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基已基)苯基)丁酸甲酯	473, 475
54-5		3-(3-(1-溴-2-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯	MS: 489, 491；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.23 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 22.0, 8.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 262 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H) ppm。
54-6		3-(3-(1-溴-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	525, 527 $[M+Na]^+$

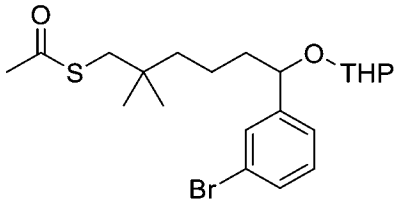
中間物54A：甲磺酸6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)已酯



【0432】 在0°C下向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-四氫吡喃-2-基氧基-已-1-

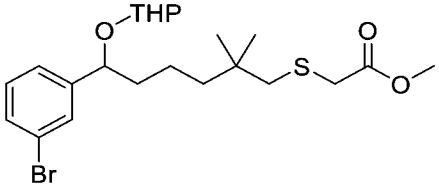
醇(中間物35，12.00 g，31.1 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(3.6 mL，46.7 mmol)及三乙胺(13.0 mL，93.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(11.30 g，78%)。MS (ESI): 485, 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物54B：硫代乙酸*S*-(6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)酯



【0433】 向甲磺酸6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己酯(中間物54A，11.30 g，24.4 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中添加硫乙酸鉀(13.90 g，122.0 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在80℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯稀釋。將溶液用水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.20 g，85%)。MS (ESI): 465, 467 *m/z* $[M+Na]^+$。

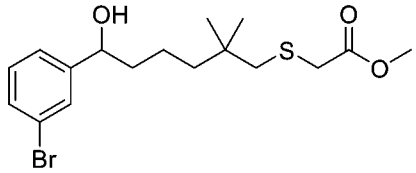
中間物54C：2-((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)硫基)乙酸甲酯



【0434】 向硫代乙酸S-(6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)酯(中間物54B，9.2 g，20.7 mmol)在甲醇(150 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(4.5 mg，27.0 mmol)、甲醇鈉(5.7 mL，31.1 mmol，6 M在甲醇中)。將

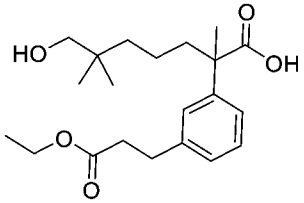
反應在室溫下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(8.80 g，90%)。MS (ESI): 495, 497 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物54D：2-((6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



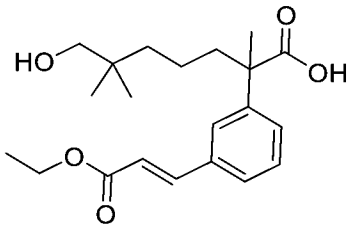
【0435】 向2-((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54C，8.80 g，18.6 mmol)在甲醇(100 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓 (4.67 g，18.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(6.50 g，90%)。MS (ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物55：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



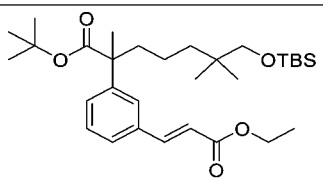
【0436】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物55A，42.9 g，0.12 mol，1.0 eq.)在甲醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (8.5 g)。將反應在氫氣球下在室溫下攪拌隔夜。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(39.3 g，產率91.2%)。MS (ESI): 365 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物55A：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸

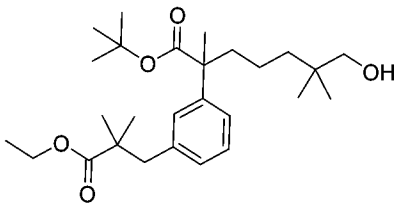


【0437】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(65 g，0.17 mol，1.0 eq.中間物17B)、三乙胺(50.6 g，0.50 mol，3.0 eq.)在二甲基甲醯胺(100 mL)中之攪拌溶液用氮氣吹掃20分鐘。裝入丙烯酸乙酯(50 g，0.50 mol，3.0 eq.)、三鄰甲苯基膦(10.1 g，33.3 mmol，0.2 eq.)及乙酸鈀(II) (3.75 g，16.7 mmol，0.1 eq.)。將混合物用氮氣再吹掃10分鐘，然後在氮氣下在120°C下攪拌隔夜。將反應冷卻，用水淬滅，且用乙酸乙酯(4 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由矽膠急速管柱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(42.9 g，產率71.1%)。MS (ESI): 363 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.95 min。(LC-MS方法B)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$-d) 7.42 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44-7.33 (m, 3 H), 6.44 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 4.29-4.24 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.20-1.85 (m, 2 H), 1.59 (s,3 H), 1.59-1.29 (m, 7 H), 0.02 (s, 6 H) ppm。

【0438】 根據針對中間物55A描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

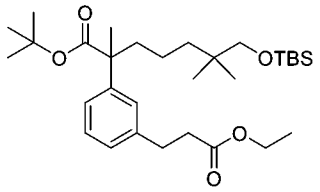
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
55A-1		(E)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	555 $[M+Na]^+$

中間物56：2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



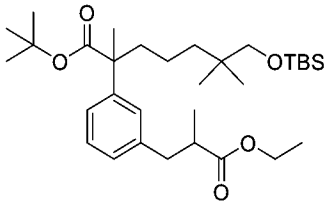
【0439】 向7-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-2-[3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-2,6,6-三甲基-庚酸三級丁酯(中間物56C，12 g，21.3 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(53.3 mL，53.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用水(150 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.5 g，產率：36%)。MS (ESI): 471 $[M+Na]^+$。

中間物56A：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



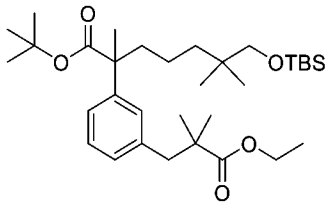
【0440】 向(E)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物55A-1，15 g，28.2 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，1.5 g)。將燒瓶排空，回填氫氣且將反應在氫氣球下在室溫下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(14 g，產率：93%)。MS (ESI): 557 $[M+Na]^+$。

【0441】 中間物56B：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



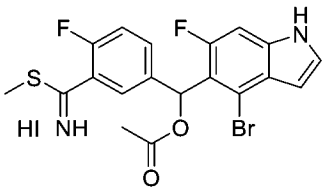
【0442】 在氮氣下向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物56A，12 g，22.4 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(16.8 mL，33.7 mmol，2N在四氫呋喃中)。將混合物用碘甲烷(4.78 g，33.7 mmol)處理，且在此溫度下10分鐘之後，使反應緩慢升溫至室溫且攪拌4小時。將混合物用飽和氯化銨溶液(水性) (200 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，粗產物)。此油狀物不經進一步純化即用於下一步驟。

中間物56C：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



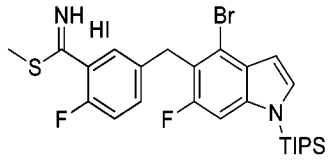
【0443】 在氮氣下向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物56B，12 g，21.9 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(16.4 mL，32.8 mmol，2N在四氫呋喃中)。將混合物用碘甲烷(4.65 g，32.8 mmol)處理，並且在此溫度下10分鐘之後，使緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物用飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，粗產物)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間物57：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯基)甲酯氫碘酸鹽

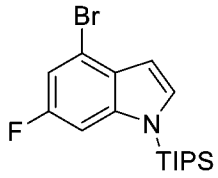


【0444】 向乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-硫代胺甲醯基-4-氟苯基)甲酯(中間物57D，1.17 g，2.66 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.829 mL，13.3 mmol)。將混合物在50℃下攪拌5小時。將溶劑在真空下移除。獲得之殘留物(標題化合物，1.55 g，產率：100%)不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI): 453, 455 $[M+H]^+$。

【0445】 基於針對中間物57及/或針對中間物57A至中間物57D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57-1		5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	551, 553

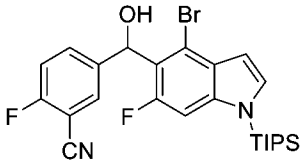
中間物57A：4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



【0446】 向4-溴-6-氟-1H-吲哚(29 g，0.1 mol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中緩慢添加氫化鈉(8.67 g，130 mol)。將混合物攪拌2小時，然後在0℃下用氯(三異丙基)矽烷(25.5 mL，0.119 mol)處理。將反應在0℃下再攪拌2小時，用500 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(34 g，產率：80%)。MS (ESI): 370, 372 $(M+H)^+$。

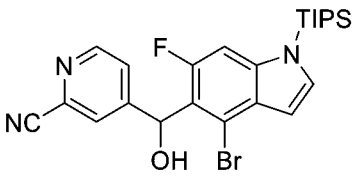
中間物57B：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)-2-氟

苯甲腈

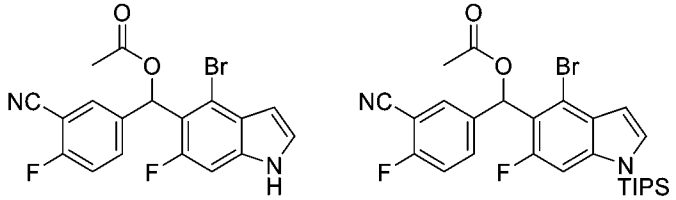


【0447】 向 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物57A，11.1 g，30 mmol)在150 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(18 mL，36 mmol，2N在四氫呋喃中)。將反應在-78°C下攪拌1小時，然後用2-氟-5-甲醯基-苯甲腈(4.47 g，30 mmol)處理。將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌10小時，用300 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(9.8 g，產率：63%)。MS (ESI): 519, 521 (M+H)+。

【0448】 基於針對中間物57B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57B-1		4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈	502, 504 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法17)

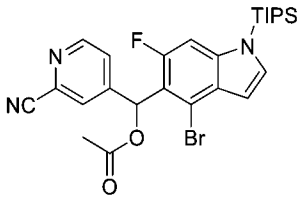
中間物57C：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯及中間物57C-1：乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯



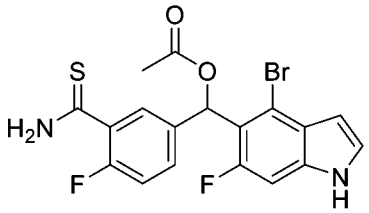
【0449】 向5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)-2-氟苯甲腈(中間物57B，6 g，11.5 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(1.64 mL，17.3 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(138 mg)及三乙胺(4.83 mL，34.6 mol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物

用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈固體之標題化合物(2 g，產率：49%)及呈固體之受保護之乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(3.2 g，產率：42%)。標題化合物：MS (ESI): 427, 429 (M+Na)+。(LC-MS方法B)。TIPS保護之副產物：MS (ESI): 561, 563 [M+H]+。

【0450】 基於針對中間物57B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57C-2		乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(2-氰基吡啶-4-基)甲酯	544 546 $[M+H]^+$；RT：2.48 min。(LC-MS方法4)

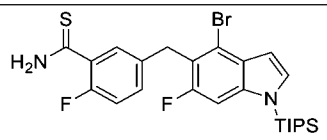
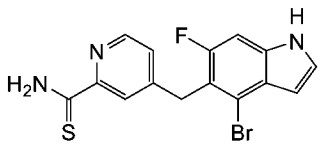
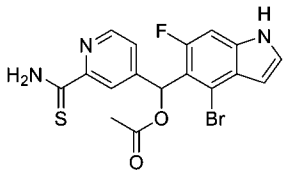
中間物57D：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-硫代胺甲醯基-4-氟苯基)甲酯



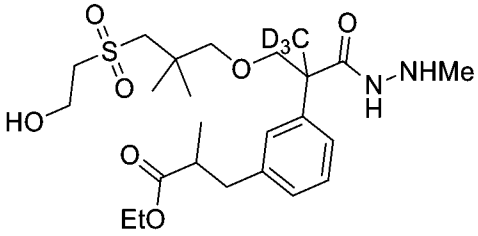
【0451】 向乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(中間物57C，2 g，2.96 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之攪拌溶液中添加硫氫化鈉(1.66 g，29.6 mmol)，然後添加氯化鎂(1.41 g，14.8 mmol)及水(1.07 mL，59.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈固體之標題化合物(1.17 g，產率：74.8%)。MS (ESI): 461, 463 [M+Na]+。

【0452】 基於針對中間物57D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

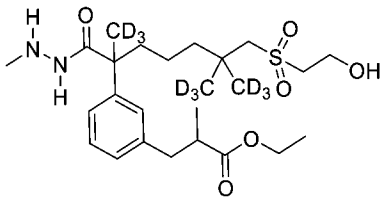
57D-1		5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯胺	537, 539
57D-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺	364, 366 [M+H]$^{+}$；RT：1.91 min。(LC-MS方法4)
57D-3		乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-硫代胺甲醯基吡啶-4-基)甲酯	422, 424 [M+H]$^{+}$；RT：1.74 min。(LC-MS方法4)

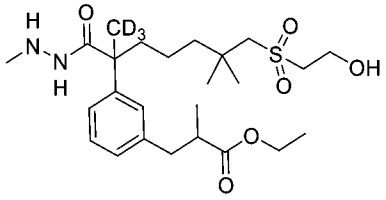
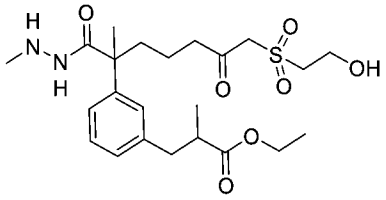
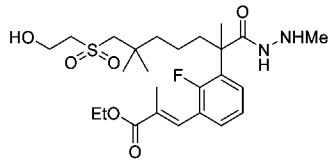
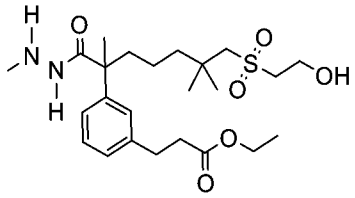
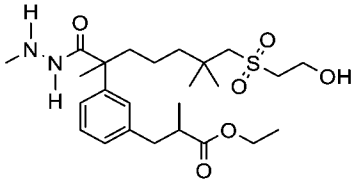
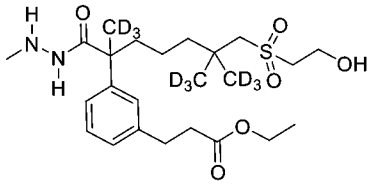
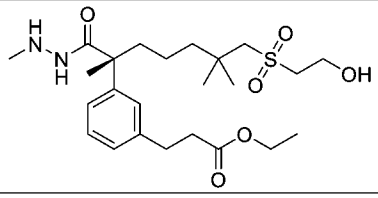
中間物58：3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



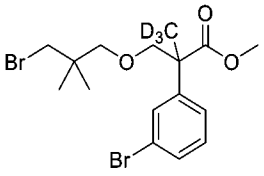
【0453】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58-G，4.6 g，7.62 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5.66 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(3.6 g，產率94%)。MS (ESI): 504 $[M+H]^{+}$。

【0454】 根據針對製備中間物58及/或針對中間物58A至中間物58G描述之程序及或步驟製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^{+}$
58-1		3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	508

58-2		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	502
58-3		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1,6-二側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	507 $[M+Na]^+$
58-4		(E)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯	515
58-5		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	485
58-6		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	499
58-7		3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)丙酸乙酯	494
58-8		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	485

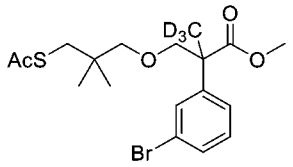
中間物58A：2-((3-溴-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯



【0455】 向2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(15 g，60.9 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，39.6 mL，79.2 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2 h且滴加1-溴-3-(氯甲氧基)-2,2-二甲基-丙

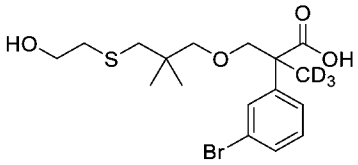
烷(19.7 g，91.4 mmol)進行處理。將反應混合物緩慢升溫且在室溫下攪拌16小時，然後用水(200 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚，持續30 min)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(20 g，產率77%)。MS (ESI): 426 *m/z* $[M+H]^+$，RT：2.02 min。(LC-MS方法2)。

中間物58B：2-((3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯



【0456】 向2-((3-溴-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58A，20 g，47.0 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(10.7 g，94.1 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，然後用水(300 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(19 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 420, 422 $[M+H]^+$。

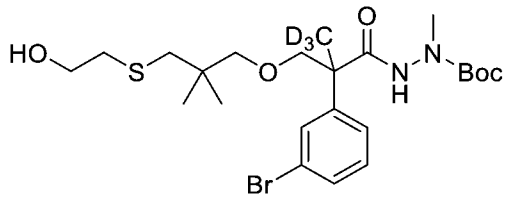
中間物58C：2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸



【0457】 向2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58B，18 g)在四氫呋喃(80 mL)、甲醇(80 mL)及水(40 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(17.9 g，426 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水(100 mL)稀釋且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸

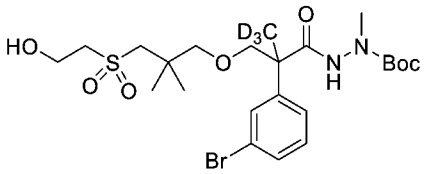
乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(13 g，產率70% (3個步驟))。MS (ESI): 430, 432 $[M+Na]^+$。

中間物58D：2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0458】 向2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸(中間物58C，13 g，31.8 mmol)在乙腈(130 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(5.58 g，38.2 mmol)、1-甲基咪唑(7.84 g，95.5 mmol)及N,N,N‘,N‘-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(9.38 g，33.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(13 g，產率76%)。MS (ESI): 558, 560 $[M+Na]^+$。

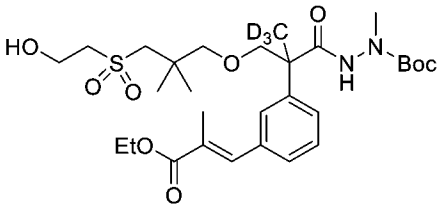
中間物58E：2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0459】 在0°C下向2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58D，13 g，24.2 mmol)在甲醇(350 mL) 中之溶液中滴加四水合鉬酸銨(13.5 g，13.5 mmol)在過氧

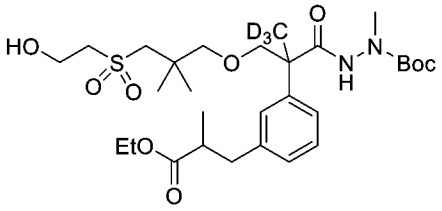
化氫(30%在水中，35 mL)中之溶液，然後將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL x 5)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(12 g，產率87%)。MS (ESI): 590, 592 $[M+Na]^+$。

中間物58F：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0460】 向2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58E，3.61 g，31.7 mmol)在*N*-甲基吡咯啶酮(60 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(5.34 g，52.8 mmol)、甲基丙烯酸乙酯(7.23 g，63.4 mmol)、乙酸鈀(474 mg，2.11 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(1.28 g，4.22 mmol)。將混合物在氬氣下在110°C下加熱16小時，然後用水(200 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，78%產率)。MS (ESI): 624 $[M+Na]^+$。

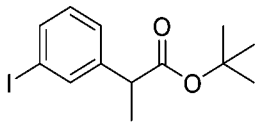
中間物58G：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0461】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-((3-

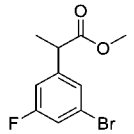
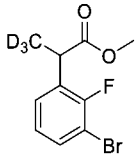
((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58F，5 g，8.31 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，1.7 g)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾移除，且用乙醇(3 x 30 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(4.6 g，產率92%)。MS (ESI): 626 $[M+Na]^+$。

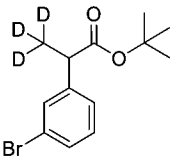
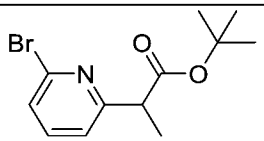
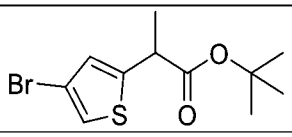
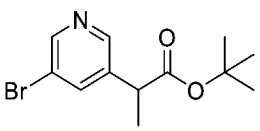
中間物59：2-(3-碘苯基)丙酸三級丁酯



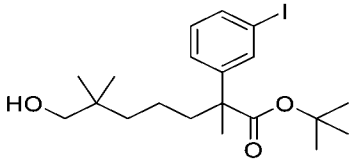
【0462】 在30分鐘內向2-(3-碘苯基)乙酸三級丁酯(115 g，361 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃中之2.0 M溶液(217 mL，434 mmol)。將混合物在-78°C下保持兩小時，然後在10分鐘內滴加碘甲烷(23.6 mL，53.8 g，379 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌兩小時。在此之後，緩慢添加水(800 mL)淬滅反應，然後濃縮以移除有機溶劑。將剩餘之水/油混合物用乙酸乙酯(1 x 500 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(97.9 g，82%)。MS (ESI): 355 m/z [M+Na]+。

【0463】 根據針對中間物59描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
59-1		2-(3-溴-5-氟苯基)丙酸甲酯	261, 263
59-2		2-(3-溴-2-氟苯基)丙-3,3,3-d3酸甲酯	264, 266

59-3		2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d3酸三級丁酯	310, 312 $[M+Na]^+$
59-4		2-(6-溴吡啶-2-基)丙酸三級丁酯	286, 288
59-5		2-(4-溴噻吩-2-基)丙酸三級丁酯	235, 237 [M-t-butyl+H]$^+$
59-6		2-(5-溴吡啶-3-基)丙酸三級丁酯	MS: 286, 288；RT：2.00 min。(LC-MS 方法034)

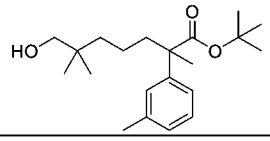
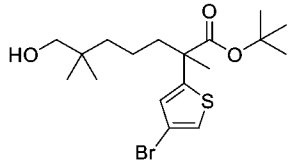
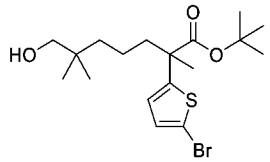
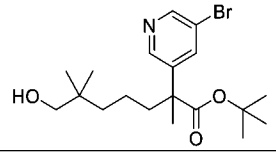
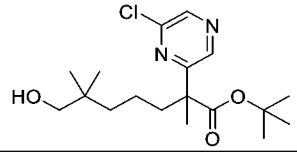
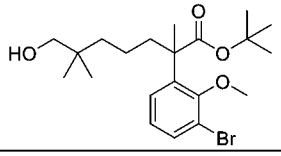
中間物60：7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



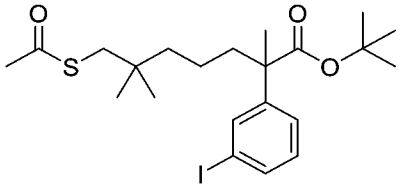
【0464】 在20分鐘內向2-(3-碘苯基)丙酸三級丁酯(中間物59，97.9 g，295 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃中之2.0 M溶液(177 mL，354 mmol)。將混合物在-78°C下保持兩小時，然後在20分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，110 g，309 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。在此之後，緩慢添加水(800 mL)淬滅反應，然後濃縮以移除有機溶劑。將剩餘之水/油混合物用乙酸乙酯(1 x 500 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(160 g，97%)。將此物質之一部分(100 g，178 mmol)溶於四氫呋喃(400 mL)中，在室溫下攪拌，且用四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(357 mL，357 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(800 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 800 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽

膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(65.1 g，總共79%，兩個步驟)。MS (ESI): 469 m/z [M+Na]+。

【0465】 根據針對中間物60描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
60-1		7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯	357$[M+Na]^+$
60-2		2-(4-溴噻吩-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	427, 429 $[M+Na]^+$
60-3		2-(5-溴噻吩-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	427, 429 $[M+Na]^+$；RT：2.25 min。(LC-MS方法33)
60-4		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	400, 402；RT：2.5 min (LC-MS方法034)
60-5		2-(6-氯吡嗪-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	357；RT：1.98 min。(LC-MS方法034)
60-6		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	451, 453 $[M+Na]^+$；RT：2.32 min。(LC-MS方法24)

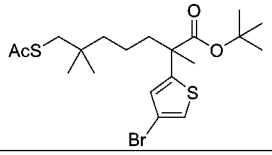
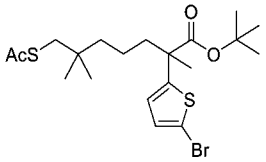
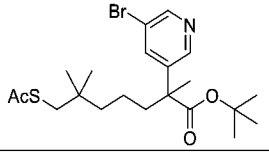
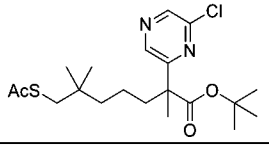
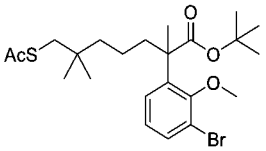
中間物61：7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



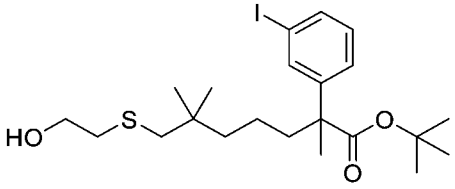
【0466】 在10分鐘內向三苯基膦(115 g，438 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(86.0 mL，88.3 g，437 mmol)。將反應保持在0°C下，且監測係否出現沉澱。在觀察到白色固體後，在30分鐘內滴加7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物60，65.0 g，

146 mmol)及硫乙酸(31.2 mL，33.2 g，437 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之先前製備之溶液。在添加後，將反應在0°C下攪拌一小時，使升溫至室溫且再攪拌一小時。然後將反應濃縮，且將粗殘留物進行自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性淡琥珀色油狀物之標題化合物(51.0 g，69%)。MS (ESI): 527 m/z [M+Na]+。

【0467】 根據針對中間物61描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
61-1		7-(乙醯基硫基)-2-(4-溴噻吩-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	485, 487 $[M+Na]^+$
61-2		7-(乙醯基硫基)-2-(5-溴噻吩-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	485, 487 $[M+Na]^+$；RT：2.86 min。(LC-MS方法33)
61-3		7-(乙醯基硫基)-2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	458, 460；RT：2.27 min (LC-MS方法034)
61-4		7-(乙醯基硫基)-2-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	437 $[M+Na]^+$；RT：2.56 min (LC-MS方法017)
61-5		7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	509, 511 $[M+Na]^+$；RT：2.32 min (LC-MS方法47)

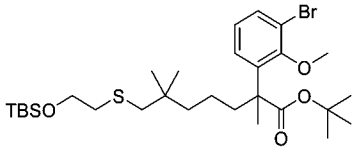
中間物62：7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



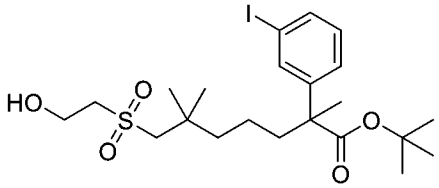
【0468】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物61，51.0 g，101 mmol)在乙醇(300 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴乙醇(9.32 mL，

16.4 g，131 mmol)，然後添加乙醇鈉(10.3 g，151 mmol)。將反應攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(800 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 800 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈淺琥珀色膠狀物之標題化合物(47.2 g，92%)。MS (ESI): 529 m/z [M+Na]+。

【0469】 基於針對中間物62描述之程序製備以下中間物，

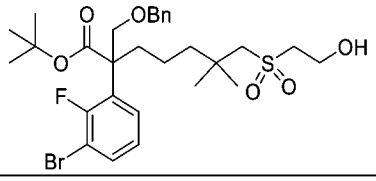
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
62-1		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	625, 627 $[M+Na]^+$；RT：4.15 min。(LC-MS方法50)

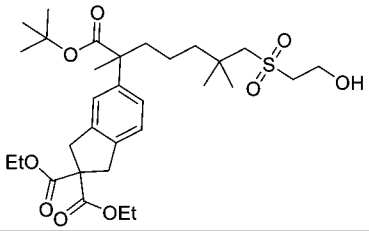
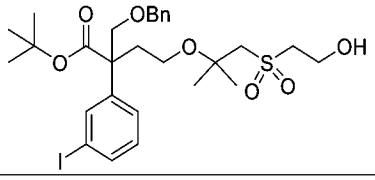
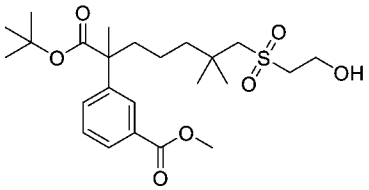
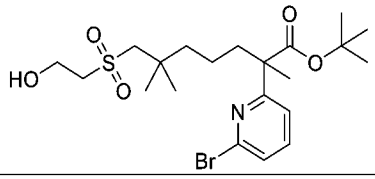
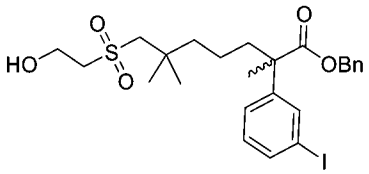
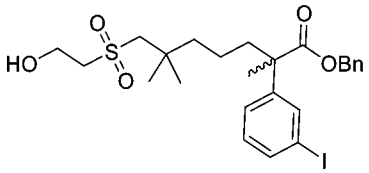
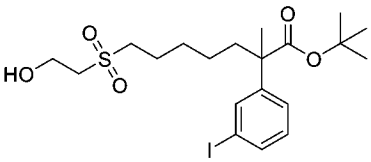
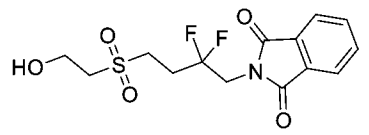
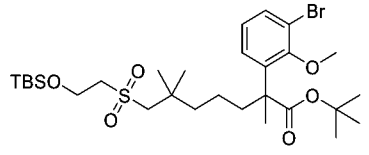
中間物63：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



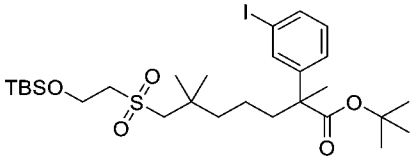
【0470】 向7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物62，34.0 g，67.1 mmol)在甲醇(1.2 L)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(34.0 g，27.5 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(150 mL)中之溶液。在室溫下兩小時之後，將反應在乙酸乙酯(1.5 L)及水(2 L)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 2 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈淡琥珀色膠狀物之粗標題化合物(32.8 g，91%)。MS (ESI): 561 m/z [M+Na]+。

【0471】 根據針對中間物63描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
63-1		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	637, 639 $[M+Na]^+$

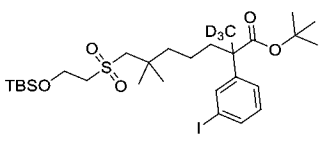
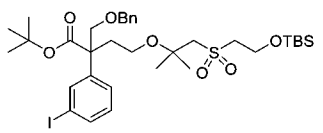
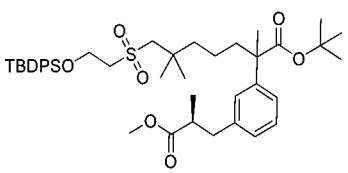
63-2		5-(1-(三級丁氧基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	619 $[M+Na]^+$
63-3		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	669 $[M+Na]^+$
63-4		3-(1-(三級丁氧基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	493 $[M+Na]^+$
63-5		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	492, 494
63-6		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物1	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-7		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物2	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-8		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	533 $[M+Na]^+$；RT：1.97 min。(LC-MS 方法003)
63-9		2-(2,2-二氟-4-((2-羥乙基)磺醯基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮	348 $[M+H]^+$；RT：1.58 min。(LC-MS 方法51)
63-10		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	657, 659 $[M+Na]^+$；RT：2.68 min。(LC-MS 方法)

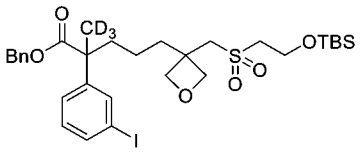
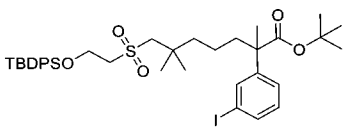
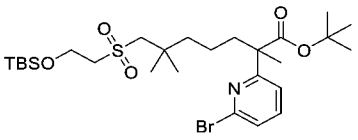
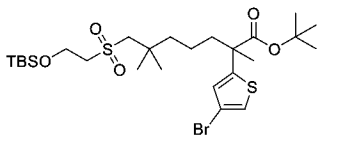
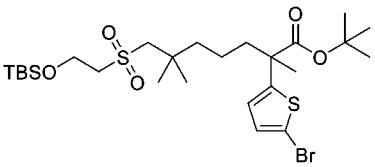
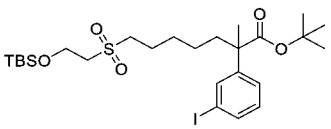
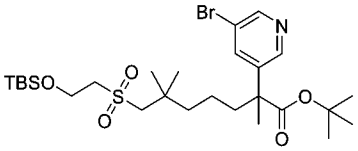
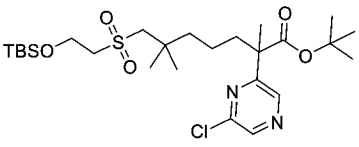
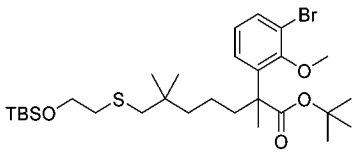
中間物64：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



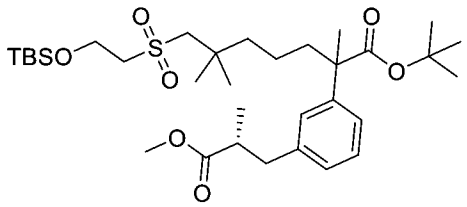
【0472】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物63，32.0 g，59.4 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(8.09 g，119 mmol)及三級丁基二甲基氯矽烷(10.7 g，71.0 mmol)。在室溫下兩小時之後，將反應混合物在二氯甲烷(400 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈微琥珀色膠狀物之標題化合物(34.0 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09-3.05 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm。

【0473】 根據針對中間物64描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
64-1		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	678 $[M+Na]^+$
64-2		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	783 $[M+Na]^+$
64-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$

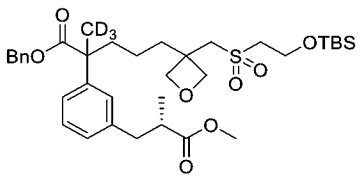
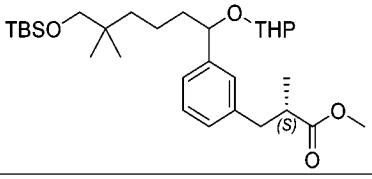
64-4		5-(3-(((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-碘苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	704
64-5		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	799 [M+Na]$^+$
64-6		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	606, 608
64-7		2-(4-溴噻吩-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	633, 635 [M+Na]$^+$
64-8		2-(5-溴噻吩-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	633, 635 [M+Na]$^+$；RT：3.11 min。(LC-MS方法4)
64-9		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	647 [M+Na]$^+$；RT：2.53 min。(LC-MS方法3)
64-10		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	606, 608；RT：2.66 (LC-MS方法034)
64-11		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	585 [M+Na]$^+$；RT：2.78 min。(LC-MS方法3)
64-12		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	625, 627 [M+Na]$^+$；RT：4.15 min。(LC-MS方法50)

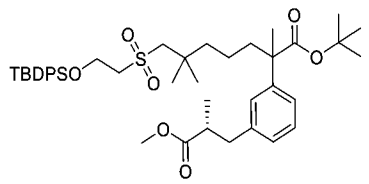
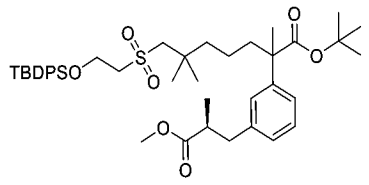
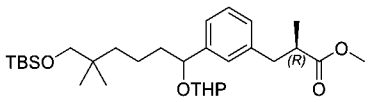
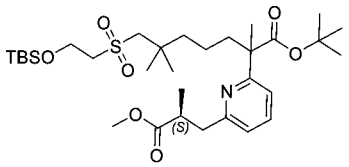
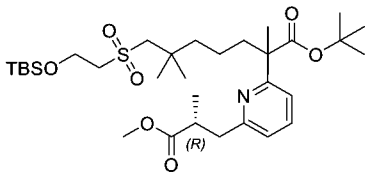
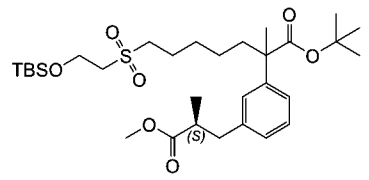
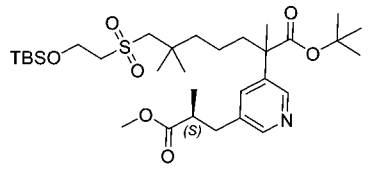
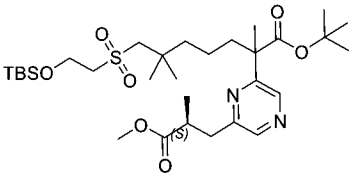
中間物65：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯

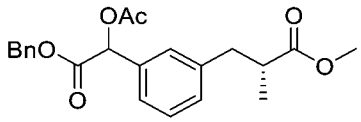


【0474】 將反應在手套箱中在乾燥氮氣之正壓下進行。向鋅粉(12.0 g，184 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(0.778 g，3.07 mmol)。在室溫下40分鐘之後，將混合物用(*S*)-3-碘-2-甲基丙酸甲酯(14.0 g，61.4 mmol)處理。使有機碘化鋅試劑再形成40分鐘，然後依次添加：SPhos (2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(1.26 g，3.07 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (1.40 g，1.53 mmol)及7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64，20.0 g，30.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。在此之後，將混合物從手套箱中取出，且通過矽藻土塞吸濾。將過濾劑用乙酸乙酯(約200 mL)沖洗，且將合併之濾液在水(600 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 200 mL)合併，用鹽水(2 x 200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。然後將溶液濃縮，得到殘留物，殘留物進行自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈淡琥珀色膠狀物之標題化合物(16.0 g，產率83%)。MS (ESI): 649 m/z [M+Na]+。

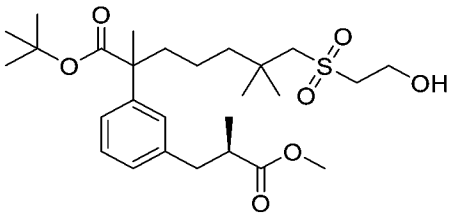
【0475】 根據針對中間物65描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
65-1		5-(3-(((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	678
65-2		(2S)-3-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)	543 (非鏡像異構物之混合物)

		氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	
65-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$
65-4		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$
65-5		(2R)-3-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	543 $[M+Na]^+$
65-6		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628
65-7		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628
65-8		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	621 $[M+Na]^+$；RT：2.35 min。(LC-MS方法3)
65-9		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628；RT：2.16 min (LC-MS方法034)
65-10		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡嗪-2-基)-	629；RT：2.30 min。(LC-MS方法003)

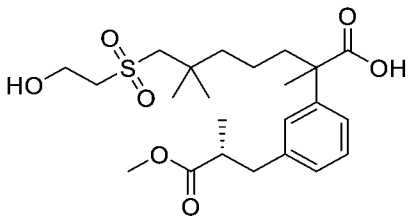
		2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	
65-11		(2R)-3-(3-(1-乙醯氧基-2-(苄氧基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	407 $[M+Na]^+$；RT：1.96 min。(LC-MS方法51)

中間物66：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0476】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物65，16.0 g，25.5 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加氯化氫在1,4-二噁烷中之4 M溶液(63.8 mL，255 mmol)。在室溫下三小時之後，將反應濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠黏固體之標題化合物(12.0 g，92%)。MS (ESI): 535 *m/z* $[M+Na]^+$。

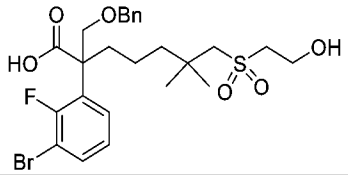
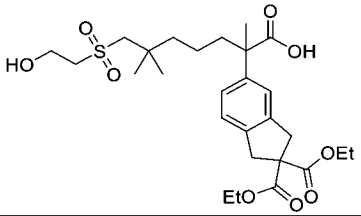
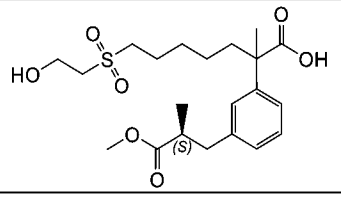
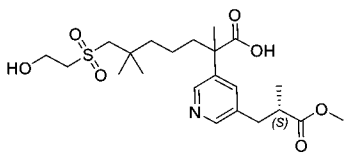
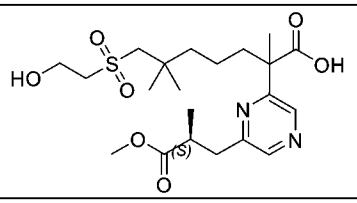
中間物67：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



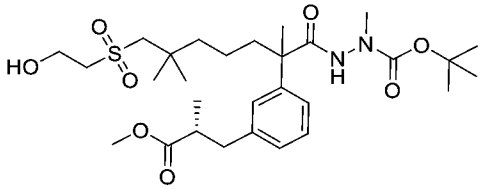
【0477】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物66，12.0 g，23.4 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(17.4 mL，25.9 g，227 mmol)。在室溫下兩小時之後，將混合物濃縮。殘留物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-

60%乙酸乙酯之石油，持續40分鐘)。獲得呈淡琥珀色固體之標題化合物(9.11 g，85%)。MS (ESI): 479 m/z [M+Na]+。

【0478】 根據針對中間物67描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
67-1		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸	559, 561
67-2		2-(2,2-雙(乙氧基羰基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	563 $[M+Na]^+$
67-3		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基庚酸	451 $[M+Na]^+$；RT：0.95 min。(LC-MS方法3)
67-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458；RT：1.10 min (LC-MS方法023)
67-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	459；RT：1.43 min (LC-MS方法041)

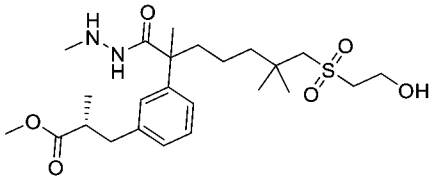
中間物68：2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0479】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物67，9.10 g，19.9 mmol)及1-甲基肼-甲酸三級丁

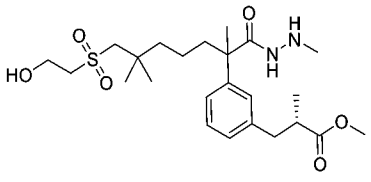
酯(3.25 mL，3.20 g，21.9 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基咪唑(5.73 g，69.9 mmol)，然後添加氯-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(5.59 g，19.9 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應在乙酸乙酯(200 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(1 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺琥珀色膠狀物之標題化合物(10.0 g，產率86%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$。

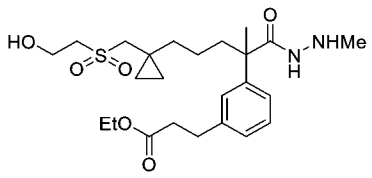
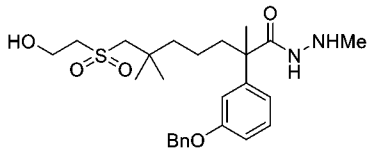
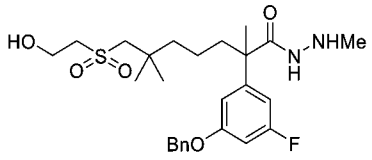
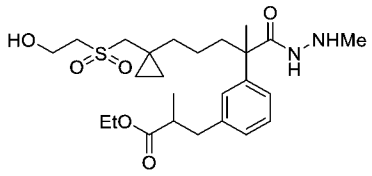
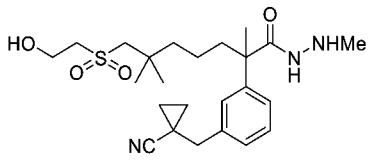
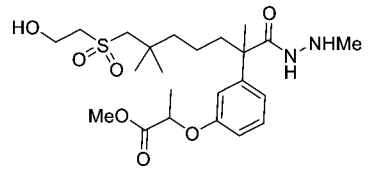
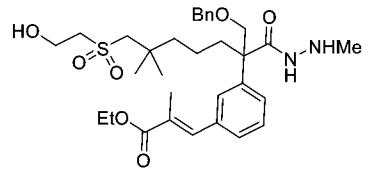
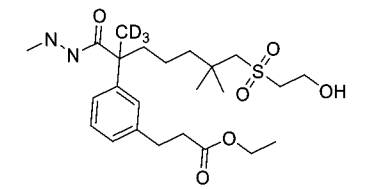
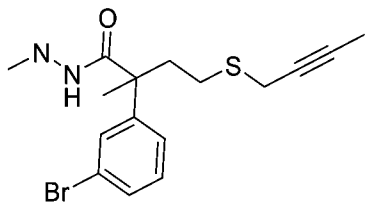
中間物69：(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯

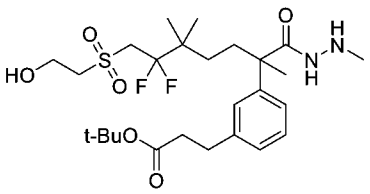
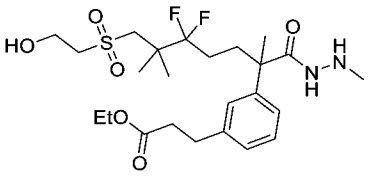
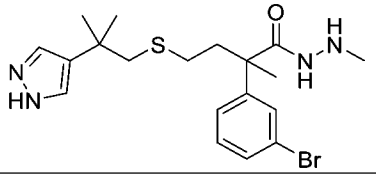
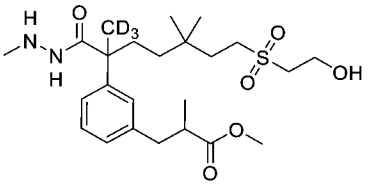
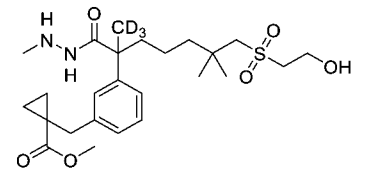
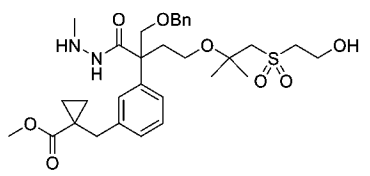


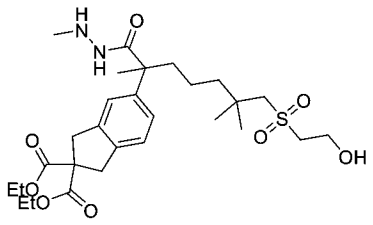
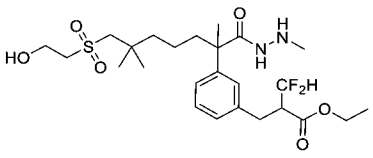
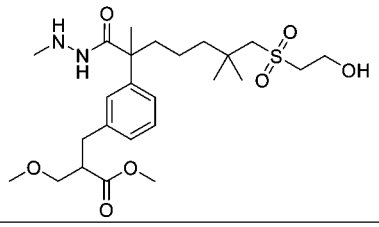
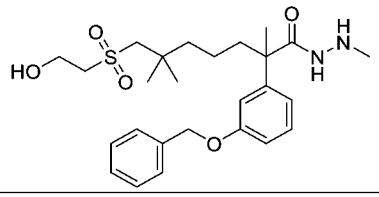
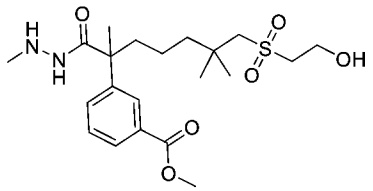
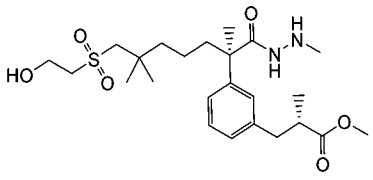
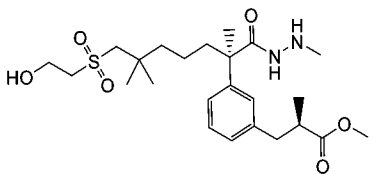
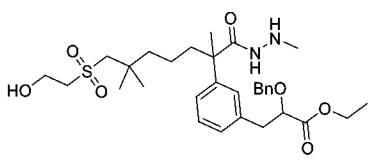
【0480】 向2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物68，10.0 g，17.1 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(12.4 mL，18.5 mL，162 mmol)。在室溫下兩小時之後，將反應混合物濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺琥珀色固體之標題化合物(7.83 g，產率94%)。MS (ESI): 485 m/z [M+H]+。

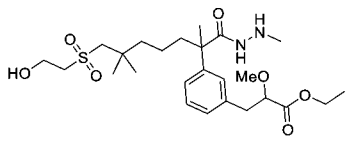
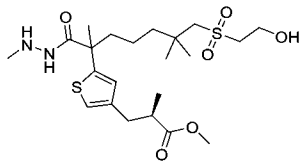
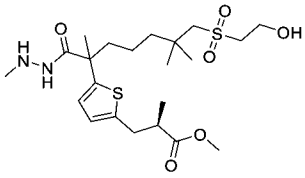
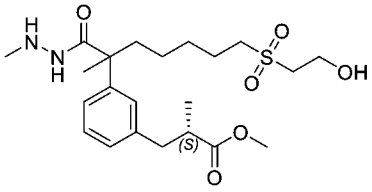
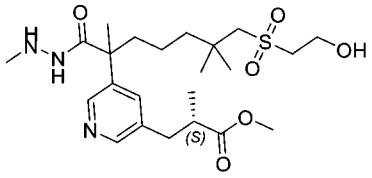
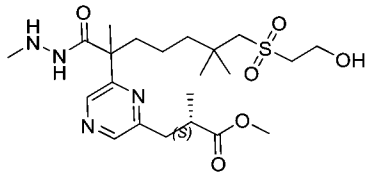
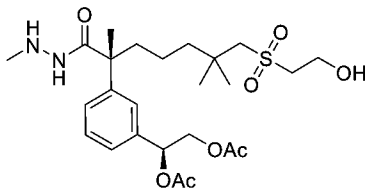
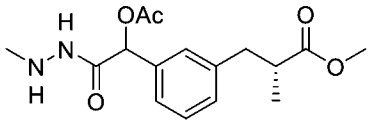
【0481】 基於針對中間物69及/或針對中間物59 – 68描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
69-1		(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485

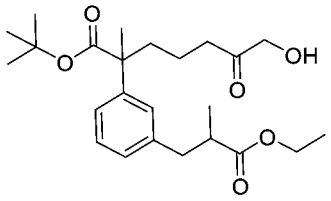
69-2		3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯	483
69-3		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	491
69-4		2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	509
69-5		3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	497
69-6		2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	464
69-7		2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯氧基)丙酸甲酯	509 $[M+Na]^+$
69-8		(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯	603
69-9		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)丙酸乙酯	488
69-10		2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-N',2-二甲基丁烷醯肼	369, 371

69-11		3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸三級丁酯	549
69-12		3-(3-(5,5-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	521
69-13		2-(3-溴苯基)-N',2-二甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁烷醯肼	439
69-14		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	488
69-15		1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 4H), 3.05-3.00 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H) ppm。
69-16		1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	605

69-17		5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	569
69-18		3,3-二氟-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3l3-丙酸乙酯	535
69-19		2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯	515
69-20		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	513.0 $[M+Na]^+$
69-21		3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	443
69-22		(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485
69-23		(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485
69-24		2-(苄氧基)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	591

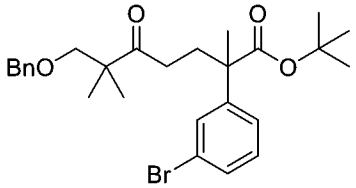
69-25		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲氧基丙酸乙酯	515
69-26		(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-3-基)-2-甲基丙酸甲酯	491 [M+H]+；RT 1.61 min。(LC-MS方法4)
69-27		(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	491 [M+H]+；RT 1.42 min。(LC-MS方法4)
69-28		(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	479 [M+Na]+；RT 1.40 min。(LC-MS方法3)
69-29		(2S)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯	486 $[M+H]^+$；RT：1.30 min。(LC-MS方法034)
69-30		(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	487 $[M+H]^+$；RT：1.26 min。(LC-MS方法041)
69-31		二乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯	529 $[M+H]^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法003)
69-32		(2R)-3-(3-(1-乙醯氧基-2-(2-甲基肼基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	323 $[M+H]^+$；RT：1.60 min。(LC-MS方法026)

中間物70：2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-7-羥基-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯



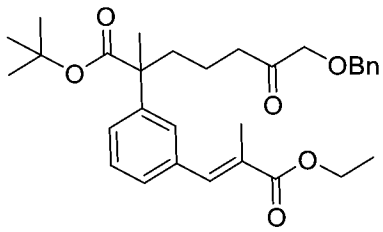
【0482】 向7-苄氧基-2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基)苯基]-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯(中間物70B，4 g，7.45 mmol)在乙醇(80 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，2 g)。將混合物在50℃下在氫氣下攪拌3小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(2 x 10 mL)沖洗。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題產物(3.22 g，產率96%)。MS (ESI): 421 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物70A：7-苄氧基-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸甲酯



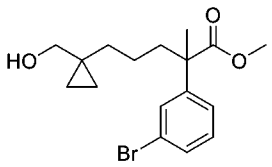
【0483】 在氬氣下向2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯(31 g，109 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，60 mL，120 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時。緩慢添加5-苄氧基-4,4-二甲基-戊-1-烯-3-酮(28.2 g，129 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，用飽和氯化銨(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(660 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題產物(20 g，37%)。MS (ESI): 525, 527 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物70B：7-苄氧基-2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基)苯基]-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯



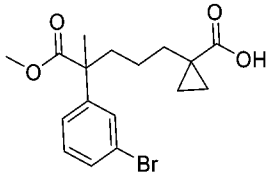
【0484】 向7-苄氧基-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯(中間物70A，5.5 g，10.9 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(70 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(997 mg，3.28 mmol)、乙酸鈀(II) (245 mg，1.09 mmol)、2-甲基丙-2-烯酸乙酯(3.22 mL，32.8 mmol)及三乙胺(7.61 mL，54.6 mmol)。將混合物用氮氣吹掃且在120℃下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫且用水(250 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4 g，產率68%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物71：2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯



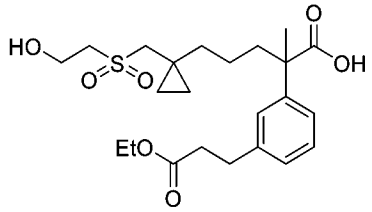
【0485】 在室溫下向1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸(中間物71A，19.2 g)之攪拌溶液中添加硼烷-四氫呋喃錯合物(1M在THF中，61.6 mL)，持續4小時。將混合物用水(70 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到透明固體之2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(14 g，77%產率)。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物71A：1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸



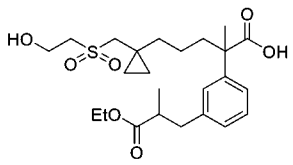
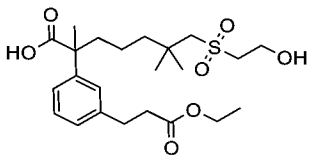
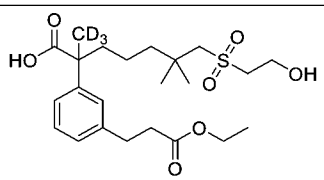
【0486】 在室溫下將1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(中間物40A-1，21 g)用含氯化氫之1,4-二噁烷(4M，300 mL)處理4小時。將溶劑移除，且獲得呈透明固體之標題化合物(19.2 g，產率84%)。固體不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 391, 393 *m/z* $[M+Na]^+$。

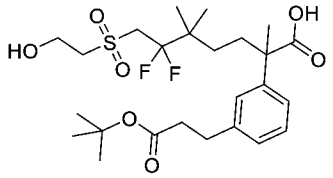
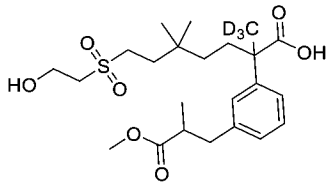
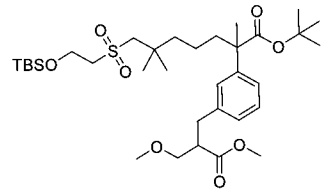
中間物72：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



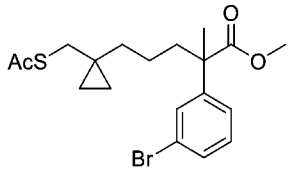
【0487】 將(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物55A)更換為(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸(中間物72E，1.1 g)，使用針對中間物55描述之程序製備標題化合物(1.0 g，90%產率)，白色固體。MS (ESI): 477 m/z [M+Na]+。

【0488】 基於針對中間物72及/或針對中間物72A至中間物72E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
72-1		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸	491 $[M+Na]^+$
72-2		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 $[M+Na]^+$
72-3		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	482 $[M+Na]^+$

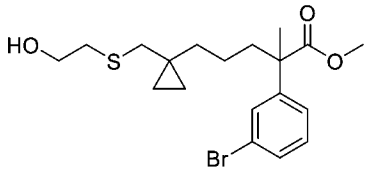
72-4		2-(3-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基庚酸	543 $[M+Na]^+$
72-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	482 $[M+Na]^+$
72-6		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	679 $[M+Na]^+$

中間物72A：5-(1-((乙醯基硫基)甲基)環丙基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯



【0489】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物60)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物61，13 g)，使用針對中間物61描述之程序製備呈油狀物分離之標題化合物(11 g，70%)。MS (ESI): 413, 415 *m/z* $[M+H]^+$。

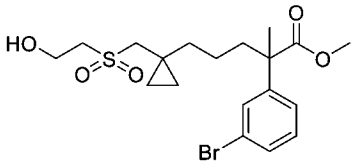
中間物72B：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)硫基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯



【0490】 將7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物61)更換為5-(1-((乙醯基硫基)甲基)環丙基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物72A，9 g)，使用針對中間物62描述之程序製備呈油狀物分離之標題化合物(7 g，77%)。MS (ESI): 437, 439 *m/z* $[M+Na]^+$。

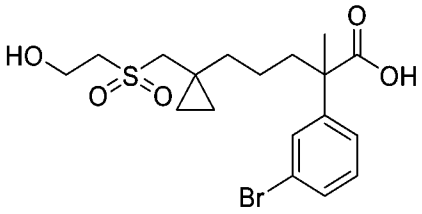
中間物72C：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸

甲酯



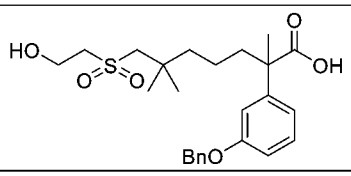
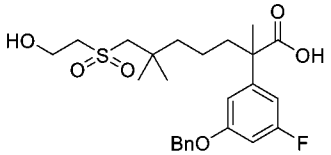
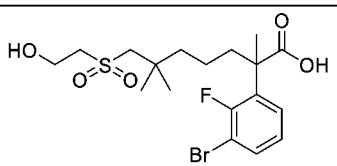
【0491】 將7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物62)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)硫基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯，使用針對中間物63描述之程序製備呈白色固體分離之標題化合物(7 g，90%產率)。MS (ESI): 447, 449 *m/z* $[M+H]^+$。

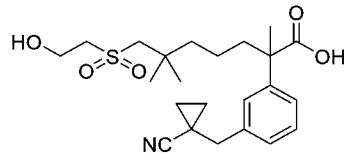
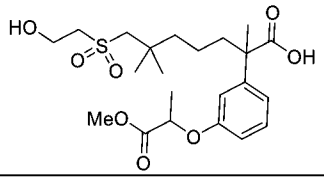
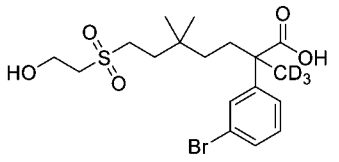
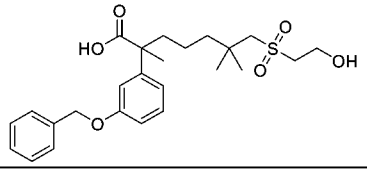
中間物72D：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



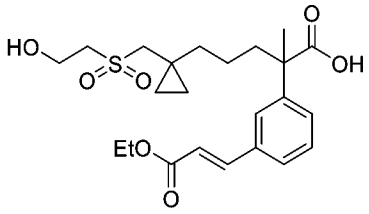
【0492】 將2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58B)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(6.2 g)，使用針對中間物58C描述之程序製備呈白色固體分離之標題化合物(5.5 g，91%產率)。MS (ESI): 455, 457 m/z [M+Na]+。

【0493】 基於針對中間物72D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
72D-1		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	485 $[M + Na]^+$
72D-2		2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	481
72D-3		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	475, 477 $[M + Na]^+$

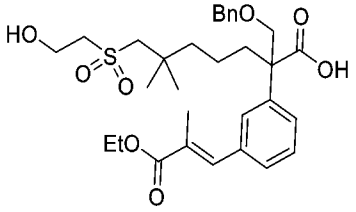
72D-4		2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	458.2 [M + Na]+
72D-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	459
72D-6		2-(3-溴苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	460, 462 [M+Na]+
72D-7		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	485 [M+Na]+

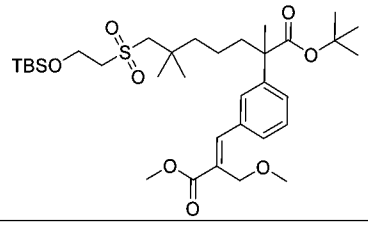
中間物72E：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



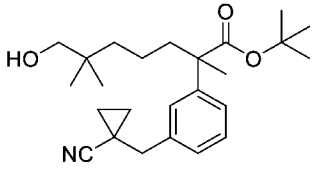
【0494】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17B)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸(1.9 g)，使用針對中間物55A描述之程序製備呈亮黃色油狀物分離之標題化合物(1.1 g，65%產率)。MS (ESI): 453 m/z [M+H]+。

【0495】 基於針對中間物72E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]+
72E-1		(E)-2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸	497 [M + Na]+

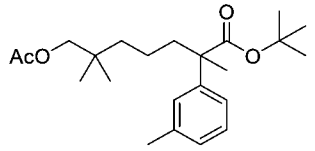
72E-2		(E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	677 [M + Na]$^+$

中間物73：2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0496】 在15分鐘內向環丙腈(6.7 g，99.9 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (49.9 mL，99.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時且用7-乙醯氧基-2-(3-(溴甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物73B，13 g，28.5 mmol)處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.3 g，產率13.4%)。MS(ESI): 422 *m/z* [M+Na]$^+$。

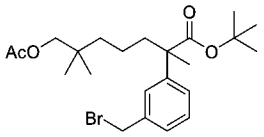
中間物73A：7-乙醯氧基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯



【0497】 在室溫下向對甲苯磺酸(796 mg，4.19 mmol)在乙酸酐(100 mL)中之攪拌溶液中添加7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯(中間物60-1，14 g，41.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用四氫呋喃(100 mL)及水(100 mL)稀釋且攪拌隔夜。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉中和至pH約8，然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙

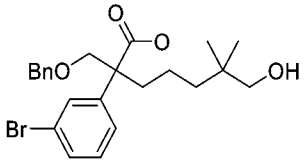
酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15 g，產率95%)。MS(ESI): 399 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物73B：7-乙醯氧基-2-(3-(溴甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



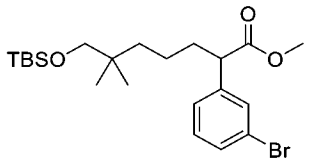
【0498】 向7-乙醯氧基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯(中間物73A，1.5 g，3.98 mmol)在四氯化碳(120 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(709 mg，3.98 mmol)及偶氮二異丁腈(65.4 mg，0.398 mmol)。將反應在氮氣氛圍下回流2小時。將混合物用水(200 mL)稀釋，用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，產率77.4%)。MS(ESI): 477 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸



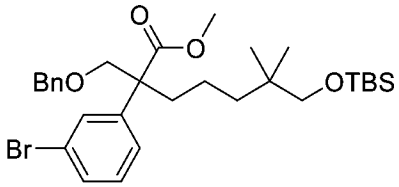
【0499】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74C，65 g，140 mmol)在四氫呋喃(400 mL)及甲醇(200 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物水溶液(140 mL，420 mmol，3M在水中)。將反應在60°C下攪拌30小時。將混合物用1M鹽酸酸化至pH = 4，用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(500 mL x 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(60 g，產率95.2%)。MS(ESI): 449, 451 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物74A：2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯



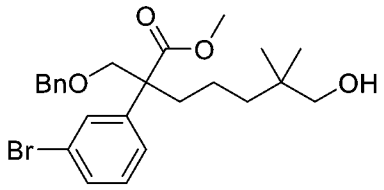
【0500】 向2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(50 g，218 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，131 mL，262 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，81.7 g，229 mmol)進行處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水(600 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取，用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(80 g，產率80.1%)。MS(ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74B：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯



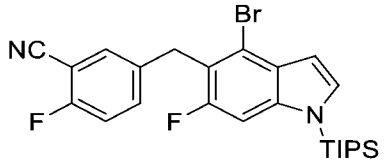
【0501】 在15分鐘內向2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74A，80 g，175 mmol) 在四氫呋喃(500 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，105 mL，210 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加苄基氯甲基醚(30.1 g，192 mmol)進行處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水(500 mL)淬滅且濃縮以移除四氫呋喃。將殘留物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(85 g，產率84%)。MS(ESI): 599 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74C：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸甲酯



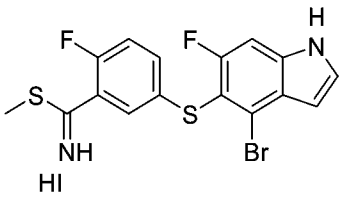
【0502】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74B，85 g，147 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之溶液中添加四*正*丁基氟化銨(441 mL，441 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋，用水(3 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(65 g，產率95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.13-0.95 (m, 2H), 0.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H) ppm。

中間物75：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯甲腈



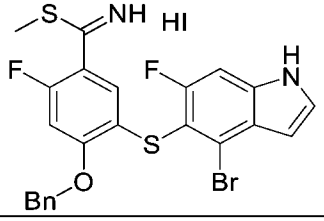
【0503】 在氮氣氛圍下向乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(中間物57C-1，7.5 g，13.4 mmol)在氯仿(75 mL)中之攪拌溶液中添加溴化銦(III) (0.237 g，0.67 mmol)及三乙基矽烷(8.53 mL，53.4 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌8小時。溶液從無色變為黃色，然後變為橙色。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，然後用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(2.25 g，產率：33%)。MS(ESI): 503, 505 *m/z* $[M+H]^+$，RT：3.38分鐘(LC-MS方法10)。

中間物76：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽

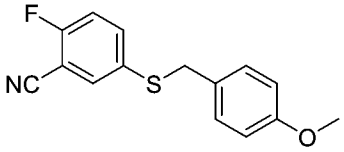


【0504】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺(中間物76D，2.6 g，6.51 mmol)在丙酮(30 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(2.03 mL，32.6 mmol)。將混合物回流2小時，然後濃縮，得到呈固體之標題化合物(3.52 g，產率100%)。產物不經進一步純化即使用。MS(ESI): 413 *m/z* $[M+H]^+$。

【0505】 基於針對中間物76描述之程序製備以下中間物。

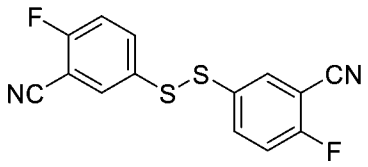
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
76-1		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	519, 521；RT：2.19 min。(LC-MS方法040)

中間物76A：2-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫基]苯甲腈



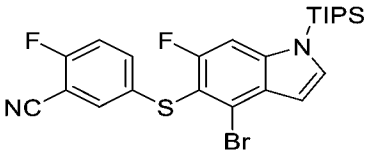
【0506】 向5-溴-2-氟-苯甲腈(27 g，135 mmol)及(4-甲氧基苯基)甲硫醇(25 g，162 mmol)在二噁烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(6.18 g，6.75 mmol)、Xantphos (7.81 g，13.5 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(46.2 mL，270 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在100°C下攪拌隔夜。將混合物濃縮，且殘留物藉由自動急速層析法(2 x 330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題產物(25 g，產率67.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.549-7.44 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm。

中間物76B：5-[(3-氰基-4-氟-苯基)二硫基]-2-氟-苯甲腈



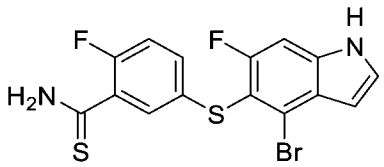
【0507】 向2-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫基]苯甲腈(中間物76A，25 g，91.5 mmol)在茴香醚(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(100 mL)。將混合物在50℃下攪拌隔夜，然後濃縮。向油狀殘留物在二甲亞碸(13 mL)中之攪拌溶液中添加碘(1.16 g，4.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將混合物用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(8.8 g，63.2%)。MS(ESI): 327, 329 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物76C：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈



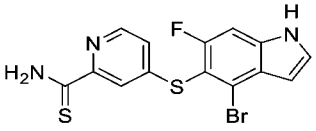
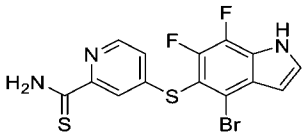
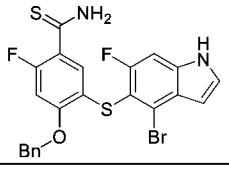
【0508】 向 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物57A，4.8 g，13 mmol)在四氫呋喃(65 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，13 mL，26 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後用5-[(3-氰基-4-氟-苯基)二硫基]-2-氟-苯甲腈(中間物76B，5.92 g，19.4 mmol)處理。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後升溫至室溫持續1小時且用飽和氯化銨(150 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(4.3 g，63.6%)。MS(ESI): 521 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物76D：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺

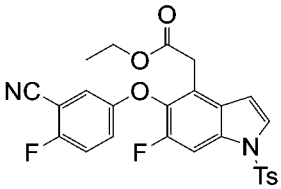


【0509】 向5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈(中間物76C，4.3 g，8.24 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鎂(2.35 g，24.7 mmol)、硫氫化鈉(2.77 g，49.5 mmol)及水(1.78 g，98.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(150 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(2.6 g，79%)。MS(ESI): 399 m/z [M+H]+。

【0510】 基於針對中間物76D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
76D-1		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺	382, 384
76D-2		4-((4-溴-6.7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺	400, 402 $[M+H]^+$；RT：1.93 minutes；(LC-MS方法023)
76D-3		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺	505, 507 $[M+H]^+$；RT：2.30 minutes；(LC-MS方法040)

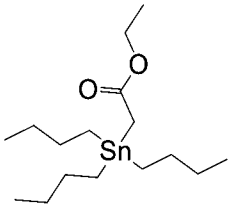
中間物77：2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0511】 在手套箱中，將5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物3，8 g，16 mmol)、2-(三丁基錫烷基)乙酸乙酯(中間物77A，

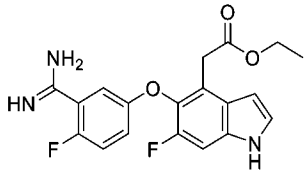
15.06 g，40 mmol)、溴化鋅(7.2 g，32 mmol)及雙三*鄰*甲苯基膦二氯化鈀(II) (1.26 g，1.6 mmol)溶解在乾燥N,N-二甲基甲醯胺(65 mL)中。將混合物在100℃下攪拌隔夜，用水淬滅且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.6 g，55%)。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物77A：2-(三丁基錫烷基)乙酸乙酯



【0512】 向二環己基胺(3.32 mL，16.7 mmol)在四氫呋喃(83.5 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加*正*丁基鋰(6.7 mL，16.7 mmol，2.5M在四氫呋喃中)。將溶液攪拌15分鐘，然後添加乙酸乙酯(1.64 mL，16.7 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，用三*正*丁基氯化錫(5 g，15.4 mmol)在四氫呋喃(33.4 mL)中之溶液處理，且在-78℃下再攪拌1小時。然後將反應混合物用石油醚(1000 mL)稀釋，再用飽和檸檬酸(500 mL)、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色液體之粗標題化合物(6.26 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.31 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 7H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 5H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H) ppm。

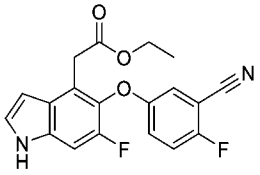
中間物78：2-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0513】 向2-(5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78C，1.546 g，3.59 mmol)在乙酸(8 ml)中之攪拌溶液中添

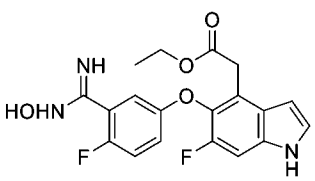
加10%碳載鈀(160 mg)，且將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。將混合物通過矽藻土過濾，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，且用碳酸氫鈉水溶液(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到殘留物，殘留物藉由矽膠管柱層析法(含10-20%甲醇之二氯甲烷)純化，得到標題化合物(0.87 g，66%)。MS (ESI): 374 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物78A：2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0514】 向2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物77，2.7 g，5.29 mmol)在四氫呋喃(27 ml)中之攪拌溶液中緩慢添加四丁基氟化銨(1M)在四氫呋喃(32 ml，32 mmol)中之溶液。在添加期間，溶液之顏色從黃色變為綠色，然後最終變為棕色。將棕色混合物在氬氣下在75℃下攪拌隔夜。添加水且將混合物用乙酸乙酯(3 x 60 ml)萃取。將合併之有機相用水洗滌、經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含0-25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.42 g，76%)。MS (ESI): 357 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (br s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

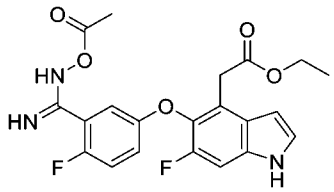
中間物78B：2-(6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0515】 向2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78A，1.42 g，3.99 mmol)在甲醇(15 ml)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(0.83 g，

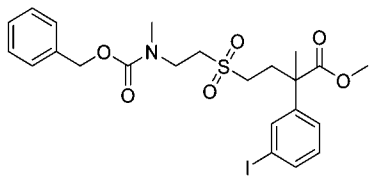
11.97 mmol)及三乙胺(8.1 ml，11.97 mmol)。將黃色懸浮液在氬氣下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，然後在乙酸乙酯(40 mL)及水(20 mL)之間分配。將有機層用硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(1.55 g，100%)。MS (ESI): 390 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

中間物78C：2-(5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



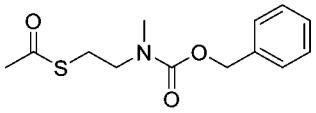
【0516】 向2-(6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78B，1.81 g，4.64 mmol)在乙酸(16 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加乙酸酐(0.71 g，6.96 mmol)。將黃褐色溶液在氬氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。將混合物濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(30 ml)中，用飽和碳酸氫鈉溶液(3 x 20 mL)及水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(1.55 g，90%)。MS(ESI): 432 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

中間物79：4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯



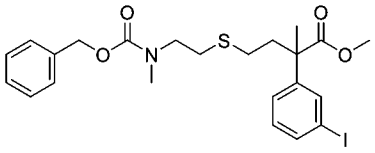
【0517】 向4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物79B，4.1 g，7.58 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸 (3.27 g，18.95 mmol)。將混合物在室溫下攪拌兩小時，然後用乙酸乙酯(50 ml)稀釋。然後將溶液用碳酸氫鈉水溶液(100 ml)、水及鹽水洗滌。將分離之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得呈無色油狀物之標題化合物(4.1 g，94%產率)。MS(ESI): 574 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物79A：硫代乙酸S-(2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)酯



【0518】 向甲磺酸2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙酯(27.7 g，96.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 ml)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加含硫代乙酸鉀(22.05 g，193 mmol)之水(100 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用氯化鋰水溶液(3 x 50 ml)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(22.4 g，87%)。MS(ESI): 268 *m/z* $[M+H]^+$。

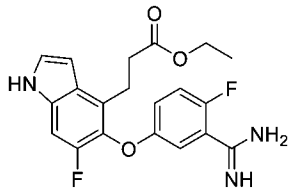
中間物79B：4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0519】 將4-溴-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物16-1，4.1 g，10.3 mmol)及硫代乙酸S-(2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)酯(中間物79A，4.1 g，15.5 mmol)在乾燥甲醇(30 ml)中之溶液用氬氣沖洗持續10分鐘。然後在0°C下滴加含甲醇鈉之甲醇(5.5M，2.87 ml，15.5 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌隔

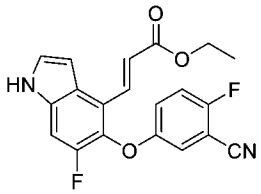
夜，用飽和氯化銨淬滅，且濃縮以移除甲醇。將殘留物水溶液在乙酸乙酯(200 ml)及水之間分配。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/石油醚 = 1/4)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(3.9 g，69.8%產率)。MS(ESI): 542 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物80：3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙酸乙酯



【0520】 向(*E*)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80B，1.39 g，3.6 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(1 mL)及10%碳載鈀(0.3 g)。將懸浮液在室溫下在氫氣氛圍下攪拌16小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用四氫呋喃(25 mL)沖洗。將濾液濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(150 mL)中，用飽和碳酸氫鈉、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(1.3 g，94%)。MS (ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$。

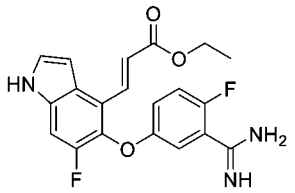
中間物80A：(*E*)-3-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



【0521】 向5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物6，2.6 g，7.47 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中依次添加丙烯酸乙酯(1.2 g，14.94 mmol)、三(*鄰*甲苯基)膦(364 mg，1.49 mmol)、乙酸鈀(II) (136 mg，0.747 mmol)及三乙胺(4 mL，37.35 mmol)。將反應藉由氮氣鼓泡脫氣，然後在125°C下加熱隔夜。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.3 g，47%)。MS (ESI): 369

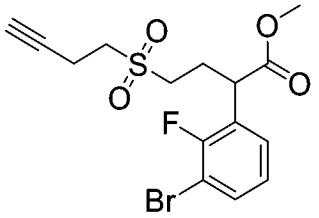
m/z [M+H]$^+$。

中間物80B：(E)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



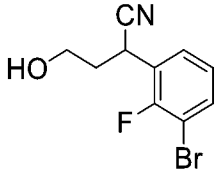
【0522】 向(*E*)-3-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80A，2.02 g，5.5 mmol)在四氫呋喃(55 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1M在四氫呋喃中，55 mL，55 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用水(150 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之粗標題化合物(1.4 g，66%)。MS (ESI): 386 *m/z* [M+H]$^+$。

中間物81：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丁酸甲酯



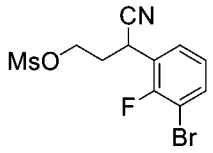
【0523】 將2-(3-溴-2-氟-苯基)-4-丁-3-炔基磺醯基-丁腈(中間物81D，2 g，5.58 mmol)、硫酸(98%，10 ml)及50 mL甲醇之混合物在80°C下攪拌48小時。將甲醇藉由蒸發移除，且添加15 mL水。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.62 g，74%)。MS (ESI): 391, 393 *m/z* [M+H]$^+$。

中間物81A：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-羥基丁腈



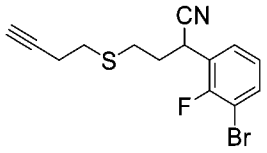
【0524】 將2-(3-溴-2-氟-苯基)-4-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-丁腈(中間物16-2，700 mg，1.88 mmol)在5 mL含氯化氫之1,4-二噁烷(4N)中之溶液在0°C下攪拌30分鐘。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(319 mg，66%)。MS (ESI): 258, 260 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81B：甲磺酸3-(3-溴-2-氟苯基)-3-氰基丙酯



【0525】 向2-(3-溴-2-氟苯基)-4-羥基丁腈(中間物81A，1.05 g，4.07 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加三乙胺(823 mg，8.14 mmol)及甲磺醯氯(699 mg，6.1 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用水(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.36 g，99%)。MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+Na]^+$。

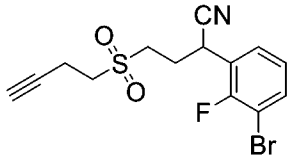
中間物81C：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基硫基)丁腈



【0526】 向甲磺酸3-(3-溴-2-氟苯基)-3-氰基丙酯(中間物81B，1.0 g，0.3 mmol)及硫代乙酸S-(丁-3-炔-1-基)酯(57.2 mg，0.45 mmol)在10 mL甲醇中之攪拌溶液中鼓泡氬氣持續20分鐘，然後滴加甲醇鈉(5.4 M在甲醇中，0.1 mL，0.54 mmol)進行處理。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速矽膠管柱層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀

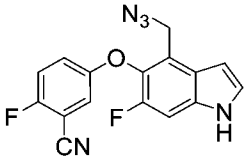
物之標題化合物(904 mg，34.2%)。MS (ESI): 326, 328 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81D：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丁腈



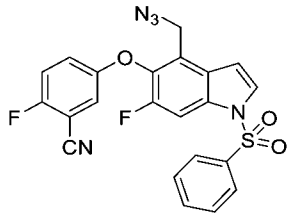
【0527】 向2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基硫基)丁腈(中間物81C，5.48 g，8.4 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加間氯過氧苯甲酸 (4.35 g，25.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用飽和亞硫酸氫鈉(3 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3 g，50%)。MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物82：5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



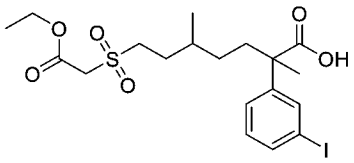
【0528】 向5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物82A，5.6 g，2.614 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.22 g，23.3 mmol)。將反應混合物在60°C下加熱1小時，然後濃縮以移除甲醇。將殘留物在乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)之間分配。將有機層及另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯=10:0至1:1)純化，得到標題化合物(3.5 g，96%)。MS (ESI): 326 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物82A：5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



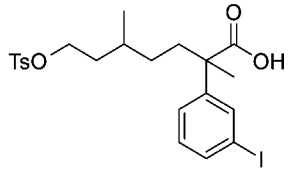
【0529】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，6.0 g，11.628 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(732 mg，23.256 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，用水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(5.2 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 466 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物83：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸



【0530】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸(中間物83B，2.5 g，粗品)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(1.5 g)及過氧化氫(35%在水中，10 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(40 mL)淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用飽和硫代硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1-3/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.72 g，75%，2個步驟)。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.75分鐘。(LC-MS方法012)

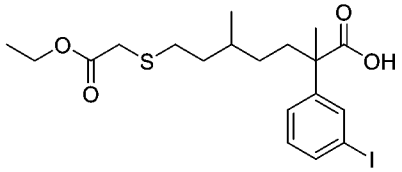
中間物83A：2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸



【0531】 向2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯(中間物16-3，14.2 g，26.1 mmol)在四氫呋喃/甲醇(3/1，100 mL)中之攪拌溶液中添加氫

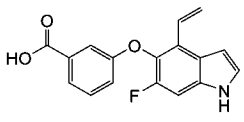
氧化鋰(2.51 g，104 mmol)在水(10 mL)中之溶液。將混合物在45℃下攪拌3小時，然後濃縮。將殘留物在水(100 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與其他乙酸乙酯萃取物(50 mL)合併，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以回收呈黃色油狀物之起始材料2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯(中間物16-3，8 g)。將水相用1N鹽酸酸化至pH約5且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1-3/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.9 g，67%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘。(LC-MS方法012)

中間物83B：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸



【0532】 向2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸(中間物**83A**，2.0 g，3.77 mmol)及乙醇鈉(0.77 g，11.3 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加2-巰基乙酸乙酯(0.54 g，4.53 mmol)。將混合物在氬氣下在80℃下攪拌45分鐘，然後冷卻至室溫且用水稀釋。將水相用1N鹽酸酸化至pH約5且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(2.5 g，粗品)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 479 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.72分鐘。(LC-MS方法012)

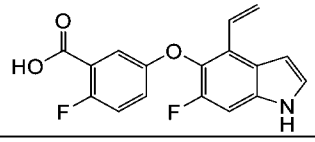
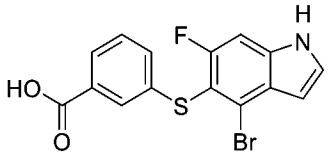
中間物84：3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸



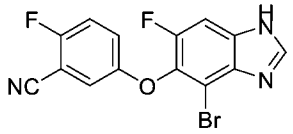
【0533】 向3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-2，6 g，21.6 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀水溶液(21.6 mL，3 M在水中)。將混合物回流18小時，冷卻至室溫，且用2N鹽酸調節至pH約6。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈黃色固體之標題化合物(6 g，94%)。MS (ESI): 298 *m/z* $[M+H]^+$，

滯留時間：1.96分鐘。(LC-MS方法017)

【0534】 基於與針對中間物84描述之相同程序製備以下中間物。

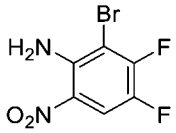
中間物.編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
84-1		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸	316
84-2		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸	366, 368 *m/z* $[M+H]^+$；RT：1.19 min；(LC-MS方法27)

中間物85：5-((4-溴-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0535】 向5-(3-胺基-2-溴-6-氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物**85B**，15 g，40.5 mmol)在異丙醇(120 mL)中之攪拌溶液中添加鐵(22.6 g，405 mmol)，然後添加氯化銨(21.7 g，405 mmol)及甲酸(60 mL)。將混合物在85°C下攪拌4小時且濃縮。將殘留物在100 mL水及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物從乙酸乙酯/石油醚(1/1)之混合物中結晶，得到呈黃色固體之標題化合物(11.3 g，77%產率)。MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘。(LC-MS方法011)

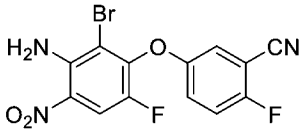
中間物85A：2-溴-3,4-二氟-6-硝基苯胺



【0536】 向4,5-二氟-2-硝基-苯胺(17.4 g，0.1 mol)在乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中滴加溴(32 g，0.2 mol)。將混合物在55°C下攪拌3小時，然後冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且過濾。將收集之固體乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(22 g，87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.42 (br,

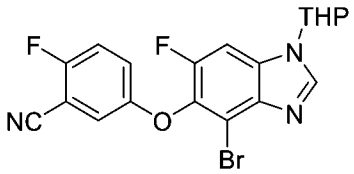
2H) ppm。

中間物85B：5-(3-胺基-2-溴-6-氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



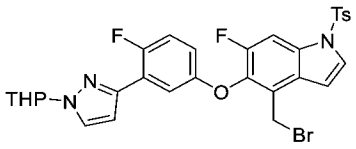
【0537】 向2-溴-3,4-二氟-6-硝基苯胺(中間物**85A**，25.3 g，0.1 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-羥基-苯甲腈(14.4 g，0.105 mol)及碳酸鉀(27.6 g，0.2 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之混合物結晶，且將收集之固體乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(33.5 g，88%)。MS (ESI): 370, 372 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物86：5-((4-溴-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



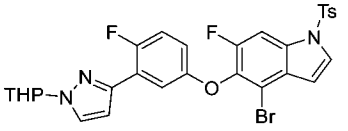
【0538】 向5-((4-溴-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物85，20 g，55.2 mmol)在四氫呋喃(280 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(18.6 g，221 mmol)，然後添加對甲苯磺酸(476 mg，2.76 mmol)。將混合物回流隔夜，然後濃縮。將殘留物在乙酸乙酯/石油醚中重結晶，得到呈淺黃色固體之標題化合物(21 g，產率88%)。MS (ESI): 434, 436 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物87：4-(溴甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



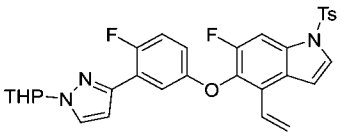
【0539】 向(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四 氫-2H-吡 喃-2-基)-1H-吡 唑-3-基)苯 氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇(中間物87D，400 mg，0.69 mmol)在二氯甲烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(1.5 eq.，266 mg)及N-溴琥珀醯亞胺(181 mg，1.0 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，然後用飽和亞硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速管柱層析法(12 g矽膠管柱，含20%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(380 mg，84%)。MS (ESI): 642, 644 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.19分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。

中間物87A：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



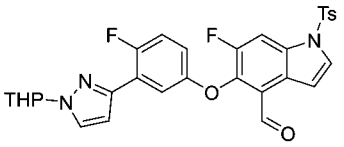
【0540】 向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，4.0 g，7.35 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(253 mg，1.47 mmol)及3,4-二氫-2H-吡喃(2.47 g，29.4 mmol)。將反應在40°C下攪拌3小時，用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/ (乙酸乙酯:二氯甲烷 = 1:1) = 1:0至10:1]純化，得到呈白色固體之標題化合物(4.44 g，96%)。MS (ESI): 628, 630 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.25分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法020)。

中間物87B：6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0541】 向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四 氫-2H-吡 喃-2-基)-1H-吡 唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物87A，1.7 g，2.7 mmol)在1,4-二噁烷(32 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.92 mL，5.41 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵]二氯化鈀(II) (198 mg，0.27 mmol)及碳酸銫(1.76 g，5.41 mmol)。將混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時，冷卻至環境溫度，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/(乙酸乙酯:二氯甲烷＝1:1)＝1:0至20:1]純化，得到呈白色固體之標題產物(1.4 g，90%)。MS (ESI): 576 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物87C：6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲醛

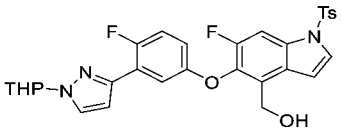


【0542】 向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物87B，1.65 g，25.8 mmol)在丙酮(22.5 mL)及水(7.5 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加四氧化鋨(32.8 mg，0.13 mmol)及4-甲基嗎啉N-氧化物(1.61 mL，7.73 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和亞硫酸鈉(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物1-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙烷-1,2-二醇(1.57 g，2.32 mmol)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0543】 向上述殘留物(1.57 g，2.32 mmol)在丙酮(30 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(1.66 g，7.75 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小

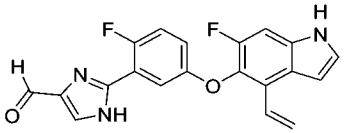
時，用亞硫酸鈉溶液(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/(乙酸乙酯:二氯甲烷=1:1)=1:0至20:1]純化，得到呈白色固體之標題產物(1.33 g，99%)。MS (ESI): 578 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.51分鐘，純度：98% (254 nm) (LC-MS方法025)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 5.41 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H) ppm。

中間物87D：(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇



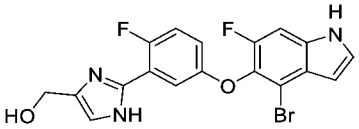
【0544】 向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲醛(中間物87C，1.33 g，2.3 mmol)在乙醇(5 mL)、四氫呋喃(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(175 mg，4.6 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含25%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.2 g，90%)。MS (ESI): 580 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.82分鐘，純度：98% (254 nm) (LC-MS方法020)。

中間物88：2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醛



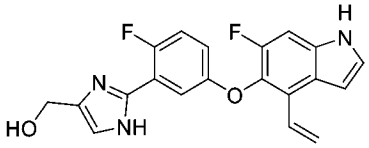
【0545】 向(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間物88B，10 g，27.2 mmol)在四氫呋喃(500 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(23.7 g，272 mmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(9.5 g，95.5%)。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物88A：(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇



【0546】 向1,3-二羥基丙-2-酮(11.6 g，129 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物10-6，31.5 g，86 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮 (400 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(23 g，430 mmol)及氨(濃，18 mol/L，191 mL)。將混合物在80℃下攪拌2小時，冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。將合併之有機層用5%氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(34 g，94.1%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 420, 422 *m/z* $[M+H]^+$

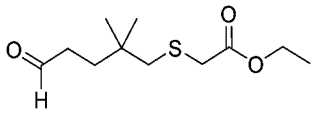
中間物88B：(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇



【0547】 向(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間物88A，33 g，78.5 mmol)在1,4-二噁烷(800 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(24.19 g，157 mmol)、碳酸銫(51.3 g，158 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.13 g，6.28 mmol)。將反應混合物在氬氣下在100℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用水(400 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 800 mL)萃取。

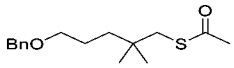
將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯＝5:1至1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(27 g，93.6%)。MS (ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89：2-((2,2-二甲基-5-側氧基戊基)硫基)乙酸乙酯



【0548】 向2-(5-羥基-2,2-二甲基-戊基)硫基乙酸乙酯(中間物89C，2 g，8.53 mmol)在二氯甲烷(60 mL)及二甲亞碸(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(2.59 g，25.6 mmol)，然後添加三氧化硫吡啶錯合物(3.4 g，21.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.98 g，99.9%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.36 – 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H)。

中間物89A：硫代乙酸S-(5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)酯

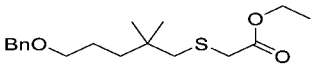


【0549】 向5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊-1-醇(2 g，9 mmol)及三乙胺(1.82 g，18 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加甲磺醯氯(2.06 g，18 mmol)。將反應混合物在20°C下攪拌3小時，然後用冷水(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗甲磺酸5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊酯(2.6 g，98.7%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0550】 向上述甲磺酸5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊酯(2.6 g，99%)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.13 g，45 mmol)。將反應混合

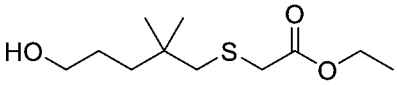
物在90°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.2 g，87.2%，兩個步驟)。MS (ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89B. 2-((5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯



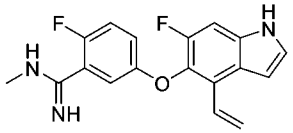
【0551】 向硫代乙酸S-(5-苄氧基-2,2-二甲基-戊基)酯(中間物89A，5 g，17.8 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加乙醇鈉(1.82 g，26.7 mol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後用2-溴乙酸乙酯(4.47 g，26.7 mmol)處理。在室溫下攪拌2小時之後，將溶劑移除。將殘留物溶解在200 mL乙酸乙酯中。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由急速管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5 g，86.4%)。MS (ESI): 325 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89C. 2-((5-羥基-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯



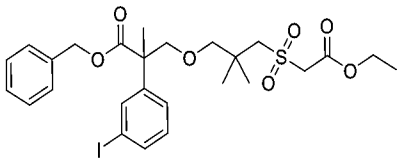
【0552】 向2-((5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯(中間物89B，4 g，12.3 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三甲基碘矽烷(4.93 g，24.7 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(5-羥基-2,2-二甲基-戊基)硫基乙酸乙酯(2.34 g，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 – 4.09 (m, 2H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 6H)。

中間物90：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒



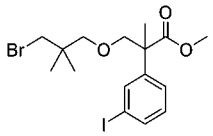
【0553】 在氬氣下向甲胺鹽酸鹽(30.1 g，446 mmol)在甲苯(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加三甲基鋁(2 M在己烷中) (203 mL，405 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用含2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，6 g，20.3 mmol)之甲苯(100 mL)處理。將混合物在120°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(1000 mL)淬滅，且通過矽藻土過濾以移除沉澱。將濾液用乙酸乙酯(2 x 600 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷(含0.5%濃氨水))純化，得到呈固體之標題化合物(4 g，60%)。MS (ESI): 328 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物91：3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



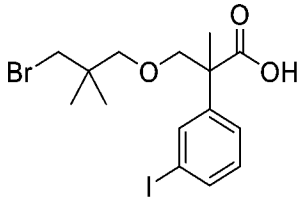
【0554】 向3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91E，7.7 g，13.2 mmol)在甲醇(300 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(15.4 g，12.5 mmol)及過氧化氫(30%在水中，77 mL)。將混合物在0°C下攪拌4小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用硫代硫酸鈉溶液(100 mL)、水及鹽水洗滌。將溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(7.8 g，96%產率)。MS (ESI): 639 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.46分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法017)。

中間物91A：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸甲酯



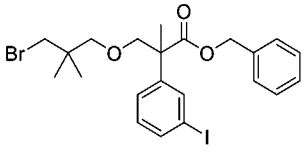
【0555】 在氮氣下向2-(3-碘苯基)丙酸甲酯(20.0 g，68.9 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中緩慢添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (44.0 mL，89.6 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後用1-溴-3-(氯甲氧基)-2,2-二甲基丙烷(22.3 g，103 mol)處理。使混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(28 g，76%)。MS (ESI): 469, 471 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.46分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91B：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸



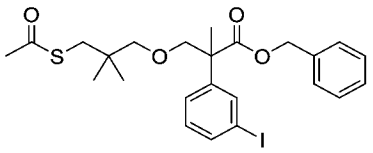
【0556】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物91A，15.9 g，33.9 mmol)在四氫呋喃(40 mL)、甲醇(40 mL)及水(40 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫氧化鋰(4.06 g，169 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後濃縮以移除四氫呋喃及甲醇。將水性殘留物用3N鹽酸酸化，調節至pH約4，然後用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物(15.8 g，黃色油狀物)不經進一步純化即用於下一步反應。MS (ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.60分鐘，純度：75% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91C：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



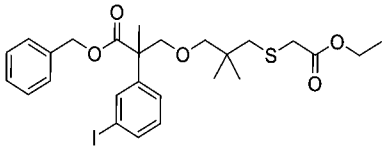
【0557】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸(中間物91B，24 g，52.7 mmol)在丙酮(80 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(10.9 g，79.1 mmol)及溴化苄(10.8 g，63.3 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3小時，然後過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(25.7 g，84%)。MS (ESI): 545, 547 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.53分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91D：3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



【0558】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91C，15.0 g，27.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(9.43 g，82.5 mmol)。將混合物在70℃下攪拌3小時，然後冷卻，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(8.1 g，48%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.53分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法013)。

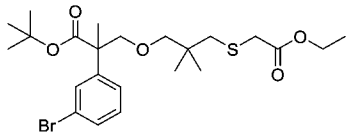
中間物91E：3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



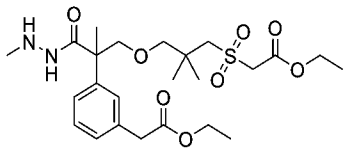
【0559】 在氮氣下向3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91D，8 g，14.8 mmol)在乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(1.51 g，22.2 mmol)及溴乙酸乙酯(3.21 g，19.2 mmol)。將混合物攪拌2

小時，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(7.7 g，78.3%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.61分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法013)。

【0560】 基於針對中間物91E描述之程序製備以下中間物。

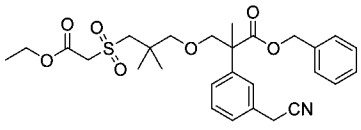
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
91E-1		2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸三級丁酯	503, 505

中間物92：2-((3-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基-3-(2-甲基肼基)-3-側氧基丙氧基)-2,2-二甲基丙基)磺醯基)乙酸乙酯



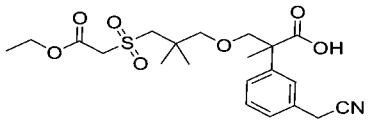
【0561】 向2-(2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物92C，2 g，3.52 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加氯(三甲基)矽烷(11.5 g，0.11 mol)。將混合物在60°C下加熱隔夜且濃縮。將殘留物在飽和碳酸氫鈉(20 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗標題化合物(1.6 g，88.2%)。此粗化合物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 515 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.20分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物92A：2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸苄酯



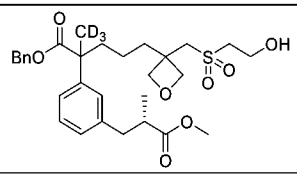
【0562】 向3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91，6.2 g，10.1 mmol)在二甲亞碸(60 mL)及水(20 mL)中之脫氣(氮氣)溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)異喔唑(3.0 g，15.2 mmol)、氟化鉀(1.75 g，30.2 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.74 g，1.01 mmol)。在氮氣下將混合物在80℃下攪拌2小時，然後在130℃下攪拌3小時。在冷卻至室溫之後，將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(石油醚:乙酸乙酯＝3:1至2:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.0 g，50%)。MS (ESI): 530 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物92B：2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸



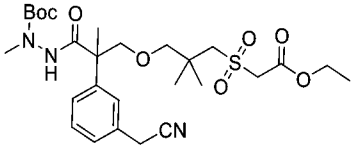
【0563】 向2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物92A，3.4 g，6.42 mmol)在乙酸乙酯(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，1.9 g)。將混合物在氫氣球下在40℃下攪拌5小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(2.8 g，99%)。粗品不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 462 m/z [M+Na]+，滯留時間：1.25分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法014)。

【0564】 基於針對中間物92B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
92B-1		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)	564

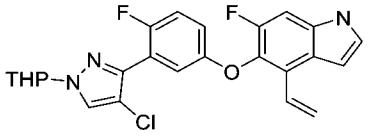
		苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	

中間物92C：2-(2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0565】 向2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸(中間物92B，2.8 g，6.37 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(0.93 g，6.37 mmol)、1-甲基咪唑(1.83 g，22.3 mmol)及氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(1.8 g，6.37 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用50 mL乙酸乙酯稀釋，且用飽和氯化銨(20 mL)洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1至2:1)純化，得到呈黃色油狀物之粗標題化合物(2 g，粗品)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 590 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.01分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法013)。

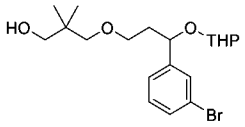
中間物93：5-(3-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚



【0566】 向5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20D，8.0 g，22.8 mol)在四氫呋喃/水(100 mL/25 mL)中之攪拌溶液中添加4-氯-1-四氫吡喃-2-基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(10.7 g，34.3 mmol)、碳酸銫(14.9 g，45.7 mol)及[1,1′-雙(二三級丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.49 g，2.28 mmol)。將混合物在氮氣下在50°C下加熱12小時，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，

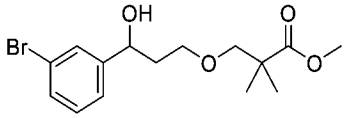
經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5.2 g，50%)。MS (ESI): 372 *m/z* $[M-THP]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法017)。

中間物94：3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇



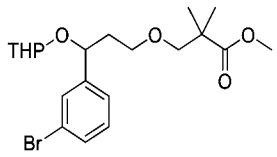
【0567】 在-78℃下向3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物94B，4.80 g，0.0112 mol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋁鋰(424 mg，0.0112 mol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時。然後小心添加5 mL水，然後添加5 mL 15%氫氧化鈉及20 mL水。將混合物升溫至室溫且過濾。將濾餅用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色液體之粗標題化合物(4.10 g，91%)。MS (ESI): 423, 425 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.29分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物94A：3-(3-(3-溴苯基)-3-羥基丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



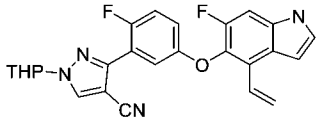
【0568】 在氮氣下向1-溴-3-碘-苯(7.21 g，0.026 mol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰(19.6 mL，0.026 mol)。將反應攪拌1小時，然後用2,2-二甲基-3-(3-側氧基丙氧基)丙酸甲酯(4.8 g，0.026 mol)處理且再攪拌2小時。將混合物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 6:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.8 g，55%)。MS (ESI): 327, 329 *m/z* $[M+H-OH]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物94B：3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0569】 向3-(3-(3-溴苯基)-3-羥基丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物94A，6.80 g，0.0197 mol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加2,3-二氫-4H-吡喃(2.25 mL，0.0246 mol)及對甲苯磺酸(136 mg，0.788 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用水(80 mL)淬滅且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.80 g，57%)。MS (ESI): 451, 453 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.39分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。

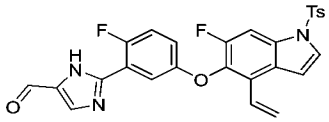
中間物95：3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0570】 向6-氟-5-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20，5.8 g，14.6 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-3-碘-1-四氫吡喃-2-基-吡唑-4-甲腈(5.75 g，19.0 mol)、碳酸銫(9.51 g，29.2 mmol)及二氯[1,1′-雙(二苯基膦)-二茂鐵]鈀(II) (1.46 g，1.19 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在100°C下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.2 g，64%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法013)。

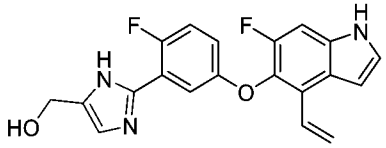
中間物96：2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯

基)-1H-咪唑-5-甲醛



【0571】 在氮氣下向2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(中間物96B，4.2 g，0.0115 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(84 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中一次性添加氫化鈉(1.15 g，0.0288 mmol，60%)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，且用甲苯磺醯氯(5.5 g，0.029 mmol)分批處理。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠上之管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)純化，得到呈淡黃色固體之標題產物(4.4 g，74%)。MS (ESI): 520 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法011)。

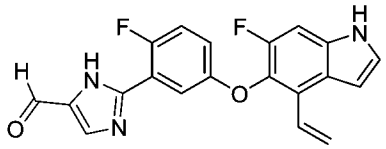
中間物96A：(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇



【0572】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3，5.5 g，0.0176 mol)在N-甲基吡咯啶酮(55 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(3.73 g，0.070 mol)、濃氨水(55 mL)及1,3-二羥基丙-2-酮(2.37 g，0.026 mol)。將反應混合物在80°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠上之管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯：1/2)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(5.8 g，90%)。MS (ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.01分鐘，純度：92% (214 nm) (LC-MS方法011)。

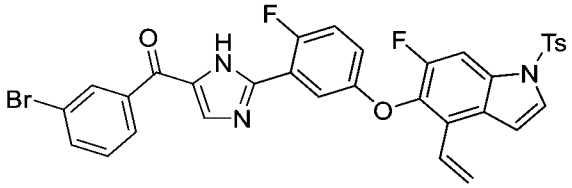
中間物96B :2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-

甲醛



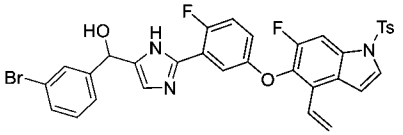
【0573】 在氮氣下向(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(中間物96A，4.4 g，0.012 mol)在四氫呋喃(88 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(10.44 g，0.12 mol)。將反應在30°C下攪拌16小時，然後過濾。將濾液濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(3.8 g，87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.31分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物97：(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲酮



【0574】 在氮氣下向(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(中間物97A，3.75 g，5.54 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中一次性添加二氧化錳(4.82 g，55.4 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.4 g，91%)。MS (ESI): 674, 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.51分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法011)。

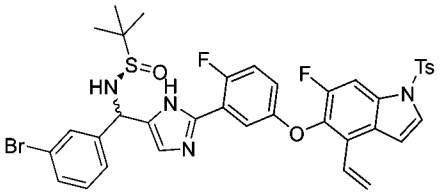
中間物97A. (3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇



【0575】 在氮氣下向1-溴-3-碘-苯(10.9 g，38.5 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中

之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加正丁基鋰(15.4 mL，38.5 mmol，2.5M在己烷中)。將反應混合物攪拌20分鐘，然後在-78℃下滴加含2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(中間物96，4.0 g，7.7 mmol)之四氫呋喃(15 mL)進行處理。在此溫度下攪拌4小時之後，將溶液用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，升溫至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(3.75 g，72%)。MS (ESI): 676, 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物98 (98B及98C)：(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構物1 (中間物98B)及2(中間物98C)

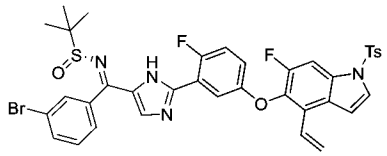


【0576】 向(R,E)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物98A，4.0 g，5.1 mmol)在甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(388 mg，6.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用飽和氯化銨(60 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)純化，得到呈淺黃色固體之第一溶析物，稱為中間物98B (800 mg，產率20%)；以及呈淺黃色固體之第二溶析物，稱為中間物98C (600 mg，產率15%)。

【0577】 中間物98B：MS (ESI): 779, 781 m/z [M+H]+，滯留時間：2.31分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

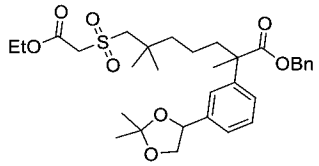
【0578】 中間物98C：MS (ESI): 779, 781 m/z [M+H]+，滯留時間：2.33分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物98A：(R,E)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0579】 向(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲酮(中間物97，4 g，6 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.08 g，9 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加四乙氧基鈦(IV) (2.7 g，12 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌40小時，然後倒入飽和氯化銨(200 mL)中，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(4.6 g，粗品)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.68分鐘，純度：40% (254 nm) (LC-MS方法011)。

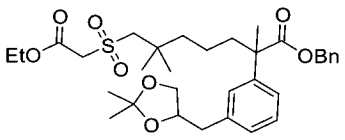
中間物99：2-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



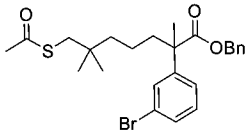
【0580】 向2-(3-(1,2-二羥乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物99D，4 g，7.29 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(0.126 g，0.729 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後在水(80 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 80 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(2.9 g，

68%)。MS (ESI): 611 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.32分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0581】 基於針對中間物99及/或針對中間物99A至中間物99D描述之程序製備以下中間物。

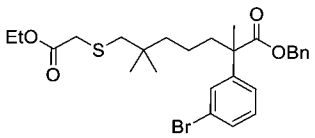
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
99-1		2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	603

中間物99A：7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0582】 向三苯基膦(48.99 g，0.187 mol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(32.8 mL，0.187 mol)。將混合物在此溫度下攪拌直至形成白色固體。然後將反應用2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物41，27 g，62.5 mmol)及硫乙酸(14.25 g，0.187 mol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液處理。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後在25°C下攪拌1小時，且用水(200 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(20 g，88%)。MS (ESI): 513, 515 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.59分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

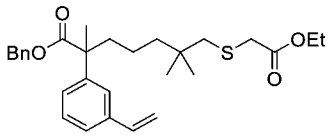
中間物99B：2-(3-溴苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0583】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物

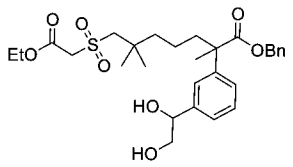
99A，20 g，40.82 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加溴乙酸乙酯(10.22 g，61.22 mmol)及乙醇鈉(4.16 g，61.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(19 g，87%)。MS (ESI): 557, 559 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物99C：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯



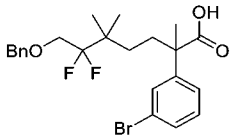
【0584】 在氮氣下向2-(3-溴苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物99B，6 g，11.2 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加4,4,5-三甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.35 g，16.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (820 mg，1.12 mmol)及碳酸銫(7.30 g，22.4 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.00 g，74.0%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.50分鐘，純度：87% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物99D：2-(3-(1,2-二羥乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



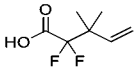
【0585】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯(中間物99C，4 g，8.29 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四氧化鋨二水合物(122 mg，0.331 mmol)及4-甲基嗎啉N-氧化物(50%在水中，19.4 g，0.0829 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色液體之標題化合物(4.0 g，88.0%)。MS (ESI): 571 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物100：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸



【0586】 將7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸甲酯(中間物100F，4.7 g，9.72 mmol)在氫氧化鋰[0.2M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)，250 mL]中之混合物在45°C下攪拌6小時，然後濃縮以移除甲醇及四氫呋喃。將水性殘留物用1N鹽酸(100 mL)酸化至pH約4且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈油狀物之粗標題化合物(4.5 g，產率98.6%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.73分鐘，純度：92% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物100A：2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯酸

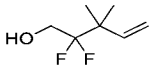


【0587】 向2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇(15 g，115 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加碳酸鉀(39.8 g，288 mmol)、四丁基溴化銨(1.86

g，5.77 mmol)及1-溴-3-甲基丁-2-烯(14.6 mL，127 mmol)。將反應在室溫下攪拌8小時，然後過濾。將濾液濃縮，得到3-甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙氧基)丁-2-烯(20 g)。

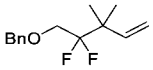
【0588】 向上述3-甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙氧基)丁-2-烯(20 g，101 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加正丁基鋰(2.5M在己烷中，101 mL，252 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌3小時，然後用水(200 mL)淬滅，且在室溫下再攪拌1小時。將溶液用氫氧化鋰一水合物(8.4 g，200 mmol)及甲醇(100 mL)處理，且攪拌3小時。將混合物濃縮以移除四氫呋喃及甲醇。將水性殘留物用石油醚(3 x 100 mL)洗滌，然後用濃鹽酸酸化至pH約3且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(9.5 g，產率50%，兩個步驟)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.49 (s, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 1.14 (s, 6H) ppm。

中間物100B：2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇



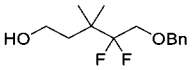
【0589】 向2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯酸(中間物100A，9.5 g，57.9 mmol)在四氫呋喃(220 mL)中之攪拌溶液中分批添加氫化鋁鋰(4.4 g，116 mmol)。將混合物回流4小時，然後用冰水冷卻，用300 mL乙醚稀釋，且用80 g十水硫酸鈉緩慢處理。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌4小時且過濾。將濾液經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(7.7 g，80%)，其含有10%四氫呋喃。由於該化合物易揮發，因此不進行進一步純化。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.93 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H) ppm。

中間物100C：(((2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)甲基)苯



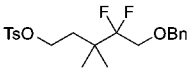
【0590】 向2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇(中間物100B，7.7 g，含有10%四氫呋喃)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，2.77 g)。將混合物攪拌1小時，然後用溴化苄(8.8 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一個週末，用飽和氯化銨(500 mL)淬滅，且用石油醚(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(10.5 g，純度90%，含有10%溴化苄，產率85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.96 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H) ppm。

中間物100D：5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊-1-醇



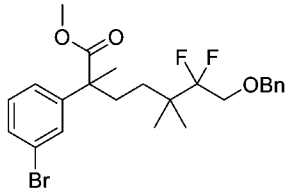
【0591】 向(((2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)甲基)苯(中間物100C，10.5 g，純度90%)在四氫呋喃(130 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加9-BBN (0.5M在四氫呋喃中，236 mL)之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後冷卻至0°C，用2M氫氧化鈉(177 mL)處理，然後用30%過氧化氫(157 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌4小時，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(4 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.52 g，84%)。MS (ESI): 259 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法014)。

中間物100E：4-甲基苯磺酸5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊酯



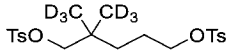
【0592】 向5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊-1-醇(中間物100D，9.52 g，36.9 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加甲苯磺醯氯(10.5 g，49.8 mmol)、三乙胺(10.3 mL，73.7 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(450 mg，3.69 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，79%)。MS (ESI): 435 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.30分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法012)。

中間物100F：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸甲酯



【0593】 在氬氣下向4-甲基苯磺酸5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊酯(中間物100E，8.25 g，20 mmol)及2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(5.35 g，22 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鈉(2M在四氫呋喃中，13 mL，26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和氯化銨(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.7 g，49%)。MS (ESI): 505, 507 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.40分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法013)。

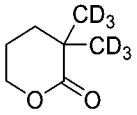
中間物101：雙(4-甲基苯磺酸)2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二基酯



【0594】 向2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二醇(中間物101B，4 g，29 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加4-甲基苯磺醯氯(13.8 g，72.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用冰水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3

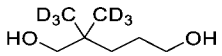
x 150 mL)萃取。將合併之有機相用1N鹽酸(2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(8 g，62%)。MS (ESI): 469 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物101A：3,3-雙(甲基-d_3)四氫-2H-吡喃-2-酮



【0595】 向四氫-2H-吡喃-2-酮(10 g，100 mmol)及碘甲烷-d_3 (43.4 g，300 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加六甲基二矽基胺基鋰(1.6 M在四氫呋喃中，187 mL，300 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨溶液(200 mL)處理，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質用自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(6 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H) ppm。

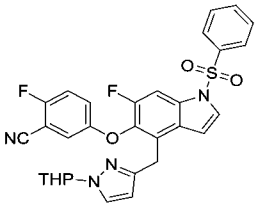
中間物101B：2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二醇



【0596】 向3,3-雙(甲基-d_3)四氫-2H-吡喃-2-酮(中間物101A，6 g，44.7 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中分批添加氫化鋁鋰(2 g，53.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後冷卻至0℃。將溶液用2 mL水小心處理，然後用15% NaOH溶液(2 mL)小心處理，再用6 mL水小心處理，且攪拌15分鐘，過濾。將濾液用硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈粗產物之標題化合物(4 g，65%)，其不經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H) ppm。

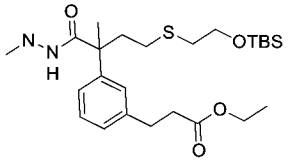
中間物102：2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡

唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



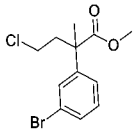
【0597】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，12 g，23.8 mmol)在甲苯/乙醇 = 5/2 (150 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(26.5 g，96.4 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (2.76 g，2.38 mmol)及碳酸鈉溶液(7.5 g，71.5 mmol，20%在水中)。將混合物在80°C下攪拌2小時，然後用水(500 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(8.0 g，58%)。MS (ESI): 597 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103：3-(3-(5,12,12,13,13-五甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳-5-基)苯基)丙酸乙酯



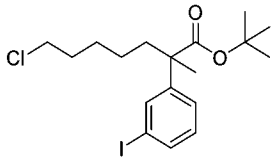
【0598】 向(E)-5-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,5,12,12,13,13-六甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳酸苄酯(中間物103E，7.16 mmol，4.5 g)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，1.0 g)。將混合物在氫氣球下在45°C下攪拌4小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(3 g，85%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 497 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.43分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103A：2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯

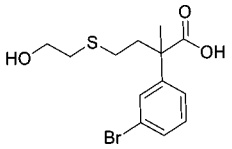


【0599】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(25 g，100 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(49 mL，2.5 M在四氫呋喃中)。將混合物攪拌15分鐘，然後用1-溴-2-氯-乙烷(14.7 g，10.0 mmol)處理。使溶液升溫至室溫且攪拌16小時，用飽和氯化銨(100 mL)、水(500 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(28 g，89%)。MS (ESI): 307 m/z [M+H]+，滯留時間：2.24分鐘，純度：62% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0600】 基於針對中間物103A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
103A-1		7-氯-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	459 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.64 min。(LC-MS方法003)

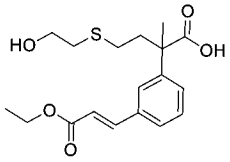
中間物103B：2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸



【0601】 向2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯(中間物103A，28 g，91.6 mmol)在300 mL乙醇及100 mL水中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(8 g，200 mmol)及2-巰基乙醇(21.5 g，285 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，然後用另一份氫氧化鈉溶液(12 g，300 mmol，在100 mL水中)處理。將溶液在70°C下再攪拌1小時，然後濃縮以移除乙醇。將水性殘留物用100 mL 6 M鹽酸酸化至pH約2，然後用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

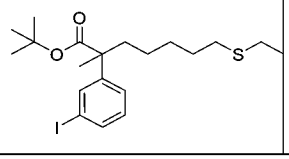
燥且濃縮。殘留物用急速層析法純化，得到標題化合物(24 g，80%)。MS (ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103C：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸

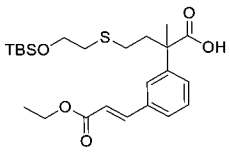


【0602】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物103B，15.0 g，45 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(9 g，90 mmol)、乙酸鈀(II) (1.0 g，4.5 mmol)、三鄰甲苯基磷烷(4.11 g，13.5 mmol)及三乙胺(22.8 g，225 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將溶液用300 mL 1 M鹽酸淬滅且在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(12 g，80%)。MS (ESI): 375 m/z [M+Na]+，滯留時間：1.82分鐘，純度：80% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0603】 基於針對中間物103B描述之程序製備以下中間物。

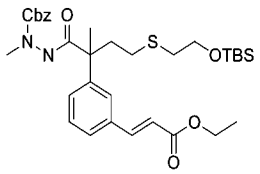
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
103B-1		7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	501 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.18 min。(LC-MS方法003)

中間物103D：(E)-4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基丁酸



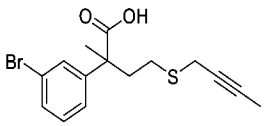
【0604】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物103C，9.0 g，25.5 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(15.4 g，10 mmol)及三乙胺(15.5 g，155 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用乙醇(100 mL)及水(20 mL)淬滅，且再攪拌0.5小時。將溶液在水(1 L)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 250 mL)合併，用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(12 g，75%)。MS (ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103E：(E)-5-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,5,12,12,13,13-六甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳酸苄酯



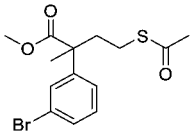
【0605】 向(E)-4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基丁酸(中間物103D，6 g，9.64 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(2.61 g，14.5 mmol)、1-甲基咪唑(2.37 g，28.9 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.71 g，9.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用飽和氯化鋰洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(4.5 g，75%)。MS (ESI): 651 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.66分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物104：2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸



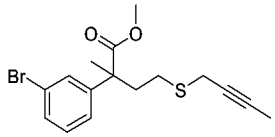
【0606】 向2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104B，5 g，13.8 mmol)在甲醇(30 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.74 g，41.4 mmol)在水(15 mL)中之溶液。將混合物在40℃下攪拌隔夜。移除溶劑。向殘留物中添加水(100 mL)，用1 N鹽酸酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(4.37 g，90%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 363, 365 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：95% (254 nm)。

中間物104A：4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0607】 向2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯(中間物103A，7 g，21.8 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.02 g，43.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(500 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 150 mL)合併，用5%氯化鋰溶液(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0至5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.9 g，84%)。MS (ESI): 345, 347 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法012)。

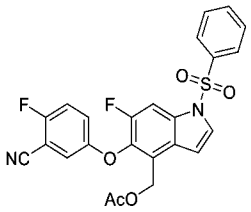
中間物104B：2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸甲酯



【0608】 向4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104A，5.9 g，16.9 mmol)及1-溴丁-2-炔(3.55 g，25.4 mmol)在甲醇(80 mL)中之攪拌溶液

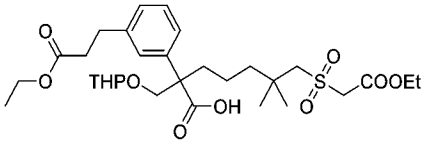
中添加甲醇鈉在甲醇中之溶液(6.77 mL，33.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用冰水(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5 g，82%)。MS (ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：98% (214 nm)。

中間物105：乙酸(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【0609】 在室溫下向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，7 g，12.5 mmol)在二噁烷(100 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(3.69 g，37.6 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌18小時且冷卻至室溫。將混合物在水(200 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(4.1 g，66%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法012)

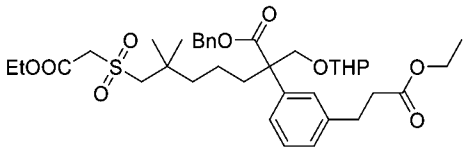
中間物106：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸



【0610】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸苄酯(中間物106A，505 mg，0.733 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(100 mg)。

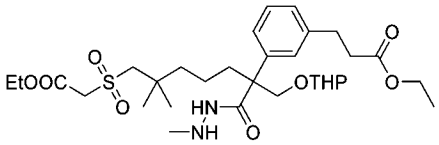
將反應混合物在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(410 mg，93.4%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS方法023)。

中間物106A：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸苄酯



【0611】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯(中間物41-12，482 mg，0.797 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(0.091 mL，0.996 mmol)及對甲苯磺酸(5.5 mg，0.03 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。移除溶劑。殘留物用自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(505 mg，92.0%)。MS (ESI): 711 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法023)。

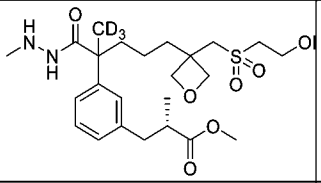
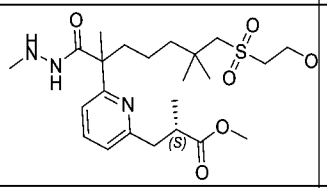
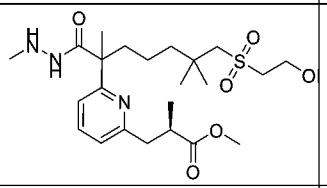
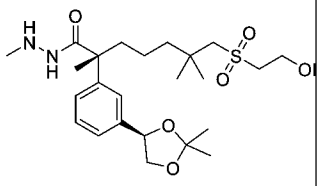
中間物107：3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



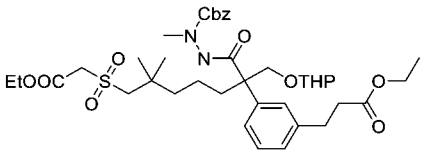
【0612】 向2-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(中間物107A，5.5 g，7.23 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(1 g，10%)。將反應混合物在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(4.2 g，92.7%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 627 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：95% (214 nm)。

(LC-MS方法023)。

【0613】 基於針對中間物107描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
107-1		(2S)-3-(3-(5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(2-甲基肼-1-羰基)戊-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	502
107-2		(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	486
107-3		(2R)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	486
107-4		(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	485 [M+H] RT：1.42 min。(LC-MS方法17)

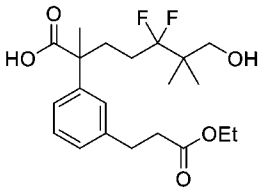
中間物107A：2-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯



【0614】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸(中間物106，420 mg，0.7 mmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(139 mg，0.77 mmol)、1-甲基咪唑(202 mg，2.46 mmol)及氯-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(197 mg，0.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。

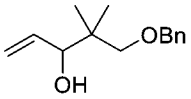
殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(12 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(470 mg，88.1%)。MS (ESI): 783 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：96% (254 nm)。(LC-MS方法023)。

中間物108：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



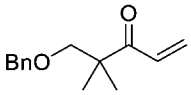
【0615】 向(E)-7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸(中間物108G，0.57 g，1.17 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，0.26 g)。將混合物在50°C下在氫氣球下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.37 g，79%)。MS (ESI): 423 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.23分鐘，純度：37% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108A：5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-醇



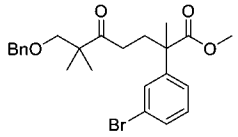
【0616】 向3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙醛(24 g，125 mmol)在乾燥四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加乙烯基溴化鎂(1M在四氫呋喃中，162 mL，162 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2小時，然後用飽和氯化銨(800 mL)淬滅且用乙酸乙酯(4 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(26 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.93-5.85 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.90(s, 3H) ppm。

中間物108B. 5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮



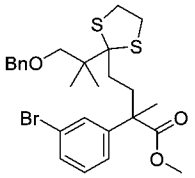
【0617】 向草醯氯(16.2 g，127 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二甲亞碸(24 g，255 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之溶液。將混合物在此溫度下攪拌1小時，然後滴加5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-醇(中間物108A，20.8 g，94.4 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之溶液進行處理。將混合物再攪拌2小時，滴加三乙胺(38.2 g，378 mmol)進行處理，且在-78℃下再攪拌0.5小時。將反應混合物升溫至室溫，攪拌0.5小時，用水(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(14.1 g，68%)。MS (ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.35分鐘，純度：86% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108C：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基庚酸甲酯



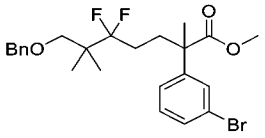
【0618】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(12 g，49.4 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2 M在四氫呋喃中，27 mL，54 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，滴加5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮(中間物108B，12.8 g，58.6 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液進行處理，然後緩慢升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應用飽和氯化銨(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(10.5 g，46%，甲酯及乙酯之混合物)。MS (ESI): 461, 463 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：32% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物108D：4-(2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1,3-二硫戊環-2-基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0619】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基庚酸甲酯(中間物108C，9.5 g，20.6 mmol，甲酯及乙酯之混合物)及1,2-乙二硫醇(5.18 mL，61.8 mmol)在二氯甲烷(250 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合乙醚(6.86 mL，55.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和碳酸氫鈉(150 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.1 g，37%)。MS (ESI) (甲酯): 559, 561 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：31% (214 nm) (LC-MS方法014)。

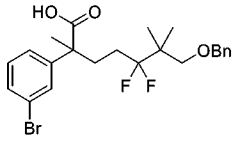
中間物108E：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸甲酯



【0620】 在氮氣下向N-碘琥珀醯亞胺(6.86 g，30.5 mmol)在二氯甲烷(120 mL)中之攪拌且冷卻(-30°C)之溶液中添加氟化氫-吡啶(8.25 mL，91.5 mmol)。將混合物在-30°C下攪拌20分鐘，然後滴加4-(2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1,3-二硫戊環-2-基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物108D，4.1 g，7.63 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之溶液進行處理且在-30°C下攪拌4小時。將反應用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用10%硫代硫酸鈉(2 x 30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗混合物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g管柱，含0~30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合

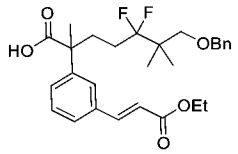
物(960 mg，26%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：19% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108F：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸



【0621】 將7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸甲酯(中間物108E，960 mg，2 mmol)在氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，50 mL)之溶液中之混合物在45°C下攪拌6小時且濃縮。將殘留物用1N氯化氫(12 mL)酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(905 mg，97%)。粗產物不經進一步純化即使用。MS (ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：63% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

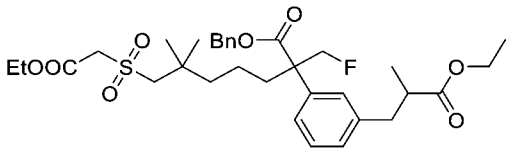
中間物108G：(E)-7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸



【0622】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸(中間物108F，905 mg，1.93 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(176 mg，0.578 mmol)、乙酸鈀(II) (44 mg，0.193 mmol)、丙烯酸乙酯(1.26 mL，11.56 mmol)及三乙胺(1.34 mL，9.64 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用1 N氯化氫(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(0.57 g，60%)。粗產物不經進一步純化即使用。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS

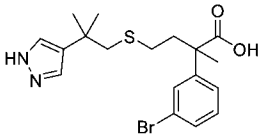
方法011)。

中間物109：2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯



【0623】 向2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯(中間物41-14，5.0 g，8.08 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二乙胺基三氟化硫(3.91 g，24.2 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，然後升溫至0°C且再攪拌30分鐘。將反應用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.0 g，60%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法028)。

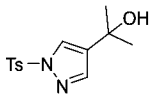
中間物110：2-(3-溴苯基)-2-甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁酸



【0624】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁酸甲酯(中間物110G，2.9 g，6.8 mmol)在甲醇(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.43 g，34 mmol)。將混合物在50°C下攪拌16小時，然後用水(100 mL)稀釋，用1N鹽酸酸化至pH約5-6，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化

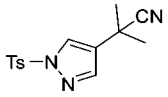
合物(2.6 g，93%)。MS (ESI): 411, 413 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.23分鐘，純度：73% (254 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110A：2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇



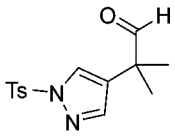
【0625】 在氮氣下向1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(45 g，0.153 mol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加甲基溴化鎂(2 M在四氫呋喃中，153 mL，0.459 mol)。將混合物攪拌2小時，用300 mL飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1.5:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(28 g，65%)。MS (ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110B：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙腈



【0626】 向2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇(中間物110A，28 g，0.0999 mol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加溴化銦(III) (3.54 g，9.99 mmol)及三甲基矽基氰化物(37.5 mL，0.3 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用200 mL水淬滅，且用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(18 g，62.3%)。MS (ESI): 290 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

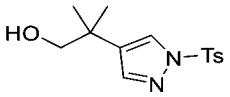
中間物110C：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙醛



【0627】 向2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙腈(中間物110B，13

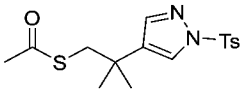
g，0.045 mol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加二異丁基氫化鋁(1 M在己烷中，53.9 mL，0.0539 mol)。將混合物在0°C下攪拌4小時，用鹽酸溶液(1 M，100 mL)淬滅，且再攪拌30分鐘。將溶液用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(13 g，99%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 293 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：60% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110D：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇



【0628】 向2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙醛(中間物110C，13 g，44.5 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加硼氫化鈉(1.68 g，44.5 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用200 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1.5:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(8.5 g，64.9%)。MS (ESI): 295 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

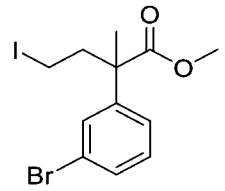
中間物110E. 硫代乙酸S-(2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙基)酯



【0629】 向三苯基膦(10.7 g，40.8 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(8.03 mL，40.8 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至形成白色固體。向白色懸浮液中滴加2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(中間物110D，4 g，13.6 mmol)及硫醇乙酸(2.9 mL，40.8 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將溶液在0°C下攪拌1小時，然後升溫至25°C且再攪拌1小時。將反應用120 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油

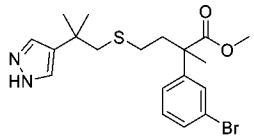
醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.5 g，73%)。MS (ESI): 353 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110F：2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基丁酸甲酯



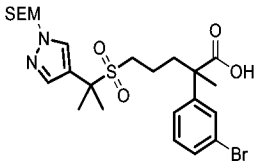
【0630】 向4-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(700 mg，2 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(0.899 g，6 mmol)。將混合物在70℃下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解在石油醚(100 mL)及二氯甲烷(10 mL)中且過濾。將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 9:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(700 mg，88.2%)。MS (ESI): 397, 399 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘，純度：80% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物110G：2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基丁酸甲酯



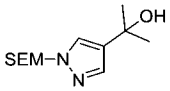
【0631】 向2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基-丁酸甲酯(中間物110F，10.3 g，26 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸S-(2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙基)酯(中間物110E，7 g，20 mmol)及三級丁醇鉀(6.7 g，60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨(200 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(2.9 g，34%)。MS (ESI): 425, 427 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.37分鐘，純度：83% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物111：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸



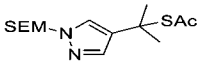
【0632】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸(中間物111D，16 g，26.6 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(30%在水中，43 mL)及四水合鉬酸銨(16 g)。將混合物攪拌2小時，然後用200 mL 1N鹽酸及100 mL水進行酸化。將溶液用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法純化，得到標題化合物(13 g，90%)。MS (ESI): 573, 575 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物111A：2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇



【0633】 在室溫下向1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(15 g，55.5 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(2.5 M在四氫呋喃中，66.6 mL，166.5 mmol)。將混合物攪拌6小時，然後用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(10.2 g，72%)。MS (ESI): 257 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

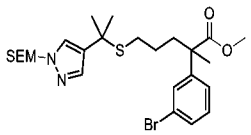
中間物111B：硫代乙酸S-(2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)酯



【0634】 向2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇(中間物111A，10.2 g，39.8 mmol)及硫代乙酸(9.07 g，119 mmol)在二氯甲烷(300 mL)

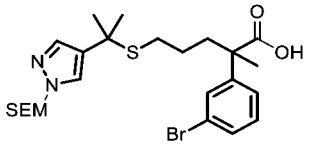
中之攪拌溶液中添加三氟化硼乙醚錯合物(5.65 g，39.8 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到粗標題化合物(12.5 g，100%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

中間物111C：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸甲酯



【0635】 向硫代乙酸S-(2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)酯(中間物111B，13 g，41.2 mmol)在1 L甲醇中之攪拌且脫氣之溶液中添加氫氧化鉀(4.62 g，82.4 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，然後用5-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基-戊酸甲酯(中間物16-8，15 g，41.2 mmol)處理。將溶液在35°C下攪拌16小時，用飽和碳酸氫鈉(1 L)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(25 g)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 555, 557 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.92分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法010)。

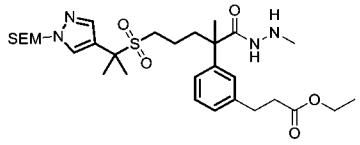
中間物111D：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸



【0636】 將2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸甲酯(中間物111C，25 g，粗品)在0.2 M氫氧化鋰(在四氫呋喃:甲醇:水 = 3:1:1中，562 mL)中之混合物在45°C下攪拌4天，冷卻至室

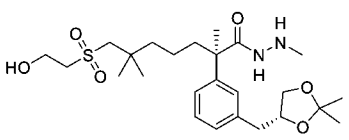
溫且用150 mL 1 N鹽酸酸化。將混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(20 g，70%，2個步驟)。MS (ESI): 541, 543 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物112：3-(3-(2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯

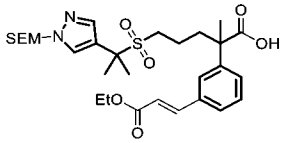


【0637】 向(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(中間物112B，7.0 g，9.27 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，2.0 g)。將混合物在45°C下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到粗標題化合物(5.0 g，86%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 623 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

【0638】 基於針對中間物112描述之程序製備以下中間物。

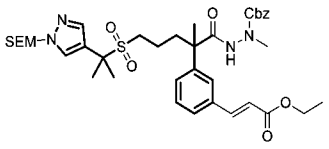
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
112-1		(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(非鏡像異構-混合物，約7:3 R:S於1,3-二氧戊環)	499 $[M+H]^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法16)

中間物112A：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸



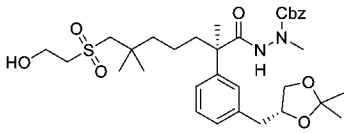
【0639】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸(中間物111，15 g，26.1 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)及水(25 ml)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(7.09 g，31.4 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.91 g，2.61 mmol)及碳酸銫(17 g，52.3 mmol)。將混合物在100℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用急速層析法純化，得到標題化合物(13 g，90%)。MS (ESI): 593 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

中間物112B：(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯

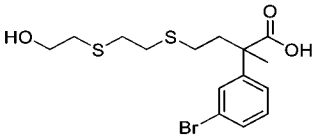


【0640】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸(中間物112A，6 g，10 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基咪唑(2.49 g，3 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.84 g，10 mmol)及N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(2.74 g，15 mmol)。將所得之混合物在室溫下攪拌4小時，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(7.0 g，92%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 755 *m/z* [M+H]+，滯留時間：2.23分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

【0641】 基於針對中間物112B描述之程序製備以下中間物。

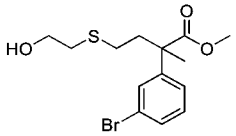
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
112B-1		2-((R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(非鏡像異構-混合物，約7:3 R:S於1,3-二氧戊環)	655 $[M+Na]^+$；RT：1.52 min。(LC-MS方法16)

中間物113：2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸



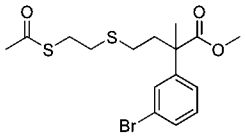
【0642】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113C，4.5 g，11.0 mmol)在四氫呋喃(90 mL)及甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 M在水中) (33.1 mL，33.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(100 mL)稀釋，用6 N鹽酸(6 mL)酸化，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(4.2 g，97%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 415, 417 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：81% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113A：2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯



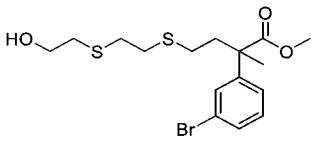
【0643】 在氮氣下向4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104A，6 g，17.4 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加2-溴乙醇(6.52 g，52.1 mmol)、甲醇鈉(1.41 g，26.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-50%)純化，得到標題化合物(4.8 g，80%)。MS (ESI): 369, 371 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113B：4-((2-(乙醯基硫基)乙基)硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



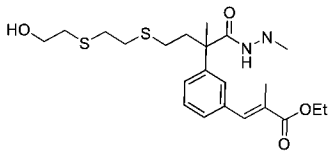
【0644】 在氮氣下向三苯基膦(8.31 g，31.7 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(6.41 g，31.7 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌0.5小時，然後用硫代乙酸(2.89 g，38.0 mmol)及含2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113A，4.4 g，12.7 mmol)之四氫呋喃(20 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物與混合之溶劑(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1，50 mL)一起研磨且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-20%)純化，得到標題化合物(4.9 g，95%)。MS (ESI): 427, 429 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113C：2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯



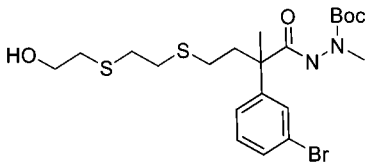
【0645】 向4-((2-(乙醯基硫基)乙基)硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113B，4.9 g，12.1 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加2-溴乙醇(4.53 g，36.3 mmol)及甲醇鈉(0.98 g，18.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-50%)純化，得到標題化合物(4.5 g，91%)。MS (ESI): 429, 431 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物114：(*E*)-3-(3-(4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



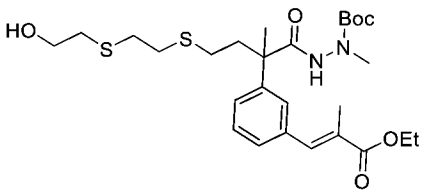
【0646】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物114B，1 g，1.8 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.815 g)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 455 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.12分鐘，純度：72% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物114A：2-(2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



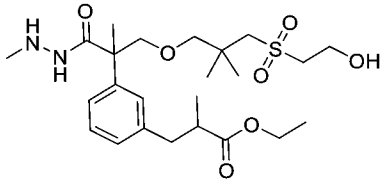
【0647】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物113，2.9 g，7.37 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.07 g，7.37 mmol)、1-甲基咪唑(2.12 g，25.8 mmol)及1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(1.29 g，8.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.05 g，79%)。MS (ESI): 543, 545 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.30分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物114B：(*E*)-2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0648】 向2-(2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物114A，3.05 g，5.85 mmol)在二噁烷(56 mL)及水(14 mL)中之攪拌溶液中添加(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(1.97 g，8.19 mmol)、碳酸銫(3.80 g，11.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(955 mg，1.17 mmol)。將混合物在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.28 g，70%)。MS (ESI): 577 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.37分鐘，純度：88% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

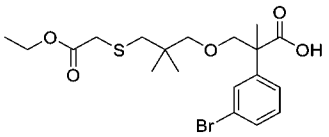
中間物115：3-(3-(3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【0649】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115F，2.6 g，4.33 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(3.2 mL，43.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(2 g，92.3%)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 501 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS

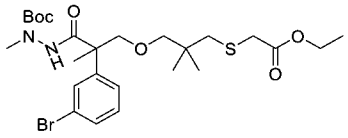
方法022)。

中間物115A：2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸



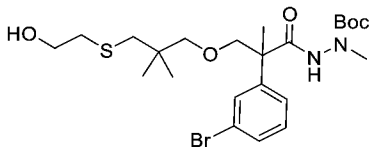
【0650】 向2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸三級丁酯(中間物91E-1，9 g，17.9 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(13.3 mL，179 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7.2 g，90%)。MS (ESI): 469, 471 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115B：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



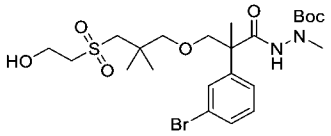
【0651】 向2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸(中間物115A，7.2 g，16.1 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2.59 g，17.7 mmol)、1-甲基咪唑(4.62 g，56.3 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(4.52 g，16.1 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7 g，76%)。MS (ESI): 597, 599 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.32分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115C：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



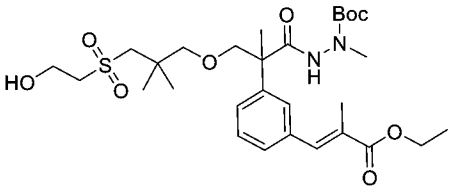
【0652】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115B，7 g，12.2 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(923 mg，24.3 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後用十水硫酸鈉(10 g)小心處理。在添加之後，將混合物用200 mL乙醚稀釋且攪拌30分鐘。將反應混合物過濾。將濾液濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.5 g，53.9%)。MS (ESI): 555, 557 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115D：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



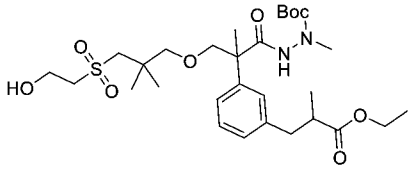
【0653】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115C，3.5 g，6.56 mmol)在甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加3.5 g四水合鉬酸銨在17.5 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(3.6 g，97.0%)。MS (ESI): 587, 589 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115E：(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



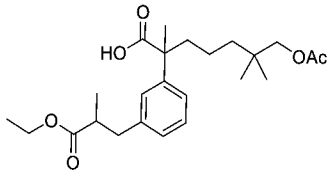
【0654】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115D，3.6 g，6.37 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲基丙烯酸乙酯(2.38 mL，19.1 mmol)、三乙胺(2.66 mL，19.1 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(581 mg，1.91 mmol)及乙酸鈀(II) (143 mg，0.637 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌16小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.7 g，73%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115F：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



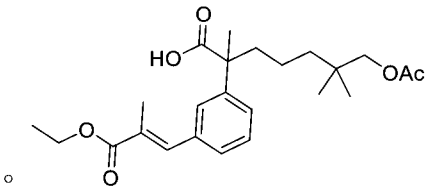
【0655】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115E，2.7 g，4.51 mmol)在乙醇(50 mL)中之溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，500 mg)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾，且用乙醇(2 x 50 mL)洗滌矽藻土餅。將合併之濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(2.6 g，96%)。MS (ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物116：7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



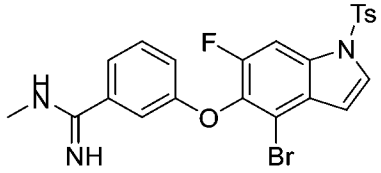
【0656】 向7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物116A，5.7 g，13.63 mmol)在乙酸乙酯(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，570 mg，50%濕)。將混合物在55℃下在氫氣氛圍下攪拌隔夜，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色液體之標題化合物(5.5 g，96%)。MS (ESI): 421 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：81% (254 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物116A：7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0657】 向7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸 (中間物17C，10 g，26.04 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲基丙烯酸乙酯(5.94 g，52.07 mmol)、乙酸鈀(II) (0.58 g，2.60 mmol)、三鄰甲苯基膦(1.59 g，5.21 mmol)及三乙胺(18 mL，130.2 mmol)。將混合物在120℃下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將溶液在200 mL水及200 mL乙酸乙酯之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(5.7 g，52%)。MS (ESI): 419 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法003)。

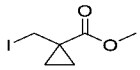
中間物117：3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒



【0658】 向甲胺鹽酸鹽(1.12 g，16.53 mmol)在乾燥甲苯(40 mL)中之攪拌

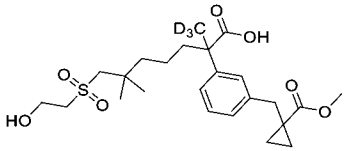
且冷卻(0°C)之懸浮液中滴加冷三甲基鋁(13 mL，12.39 mmol，0°C)。將混合物升溫至室溫且攪拌2小時直至甲烷釋放停止，然後用3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物3-2，2 g，4.13 mmol)在10 mL四氫呋喃中之溶液處理。將溶液在氬氣下在100°C下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(150 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 150 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.9 g，89%)。MS (ESI): 516, 518 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物118：1-(碘甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯



【0659】 向三苯基膦(29 g，0.111 mol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加咪唑(7.53 g，0.111 mol)及碘(28.1 g，0.111 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯(7.20 g，55.3 mmol)處理。將溶液在室溫下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物用200 mL石油醚稀釋且過濾。將濾液濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=15:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(6.30 g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.64 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.99 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

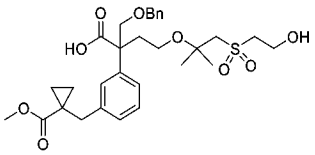
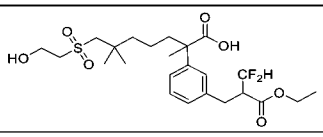
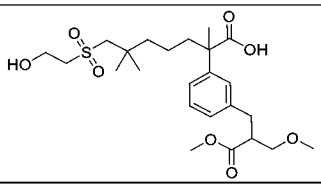
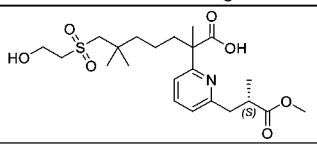
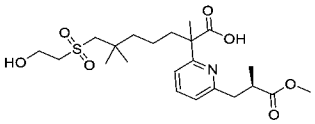
中間物119：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d_3)庚酸



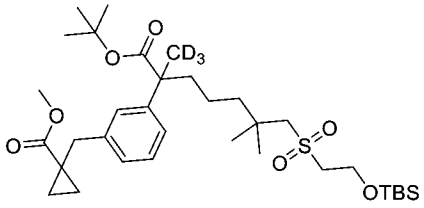
【0660】 向1-(3-(2-(三級丁氧基羰基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物119A，

2.80 g，4.36 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.62 mL，21.8 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將溶劑移除，得到呈棕色液體之標題化合物(1.40 g，68%)。MS (ESI): 494 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：65% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

【0661】 基於針對中間物119及/或針對中間物119A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
119-1		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)丁酸	599 $[M+Na]^+$
119-2		2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	529 $[M+Na]^+$
119-3		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 $[M+Na]^+$
119-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458
119-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458

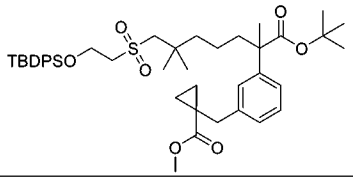
中間物119A：1-(3-(2-(三級丁氧基羰基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯



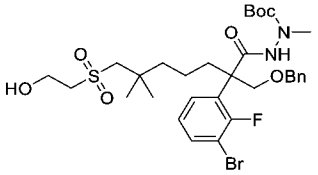
【0662】 在手套箱中向鋅(2.57 g，0.0393 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(166 mg，0.656 mmol)。將混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用1-(碘甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物118，3.15 g，0.0131 mol)處理。將溶

液在室溫下攪拌40分鐘。向攪拌溶液中添加S-Phos (269 mg，0.656 mmol)及三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (189 mg，0.328 mmol)、7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d_3)庚酸三級丁酯(中間物64-1，4.3 g，6.56 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在水(50 mL)及乙酸乙酯(80 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(2.8 g，67%)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：3.51分鐘，純度：80% (214 nm)。(LC-MS方法032)。

【0663】 基於針對中間物119A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
119A-1		1-(3-(1-(三級丁氧基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	785 $[M+Na]^+$

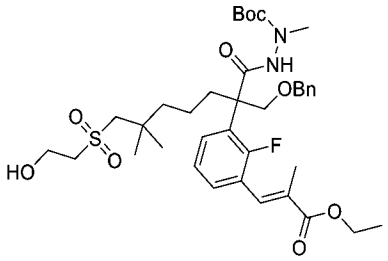
中間物120：2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0664】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸(中間物67-1，6.8 g，12.2 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2.13 g，14.6 mmol)、1-甲基咪唑(2.99 g，36.5 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(3.58 g，12.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(7.0 g，84%)。MS (ESI): 709, 711 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：94% (214

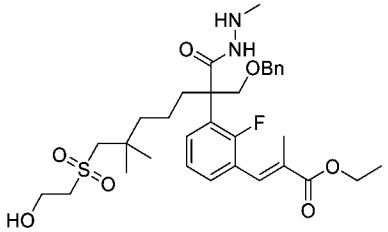
nm)。(LC-MS方法003)。

中間物121：(E)-2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0665】 在氬氣下向2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物120，3.5 g，5.09 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(1.83 g，7.63 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(208 mg，0.254 mmol)及碳酸銫(3.32 g，10.2 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.6 g，70%)。MS (ESI): 743 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：94% (254 nm)。(LC-MS方法009)。

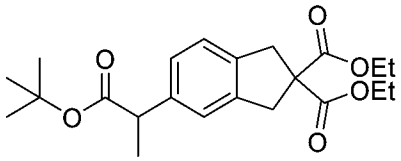
中間物122：(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【0666】 向(E)-2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-

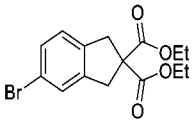
烯-1-基)-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物121，2.6 g，3.61 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(7.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時且蒸發。將殘留物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.0 g，89%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法009)。

中間物123：5-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



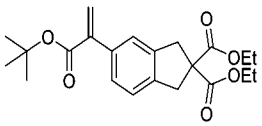
【0667】 向5-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基-1-烯-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物123B，13.1 g，33.76 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，2 g)。將混合物在氫氣球下在室溫下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(12 g，92%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物123A. 5-溴-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



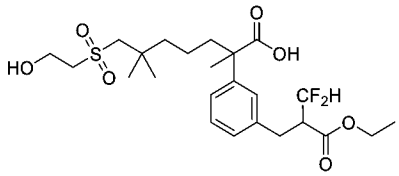
【0668】 向丙二酸二乙酯(14.6 g，91.2 mmol)在乙醇(100 mL)及二乙醚(300 mL)中之攪拌溶液中分批添加乙醇鈉(16.5 g，200.6 mmol)。在添加完成之後，將溶液在室溫下攪拌15分鐘，然後用4-溴-1,2-雙(溴甲基)苯(31.0 g，91.2 mmol)處理。將混合物攪拌1小時且濃縮。將濾液濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚，0至10%)純化，得到標題化合物(17.3 g，56%)。MS (ESI): 341, 343 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：92% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物123B：5-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



【0669】 向5-溴-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物123A，16 g，47.06 mmol)在二甲亞碸(160 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加無水氯化鋰(11.86 g，282.35 mmol)及氯化銅(I) (23.29 g，235.29 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用2-(三丁基錫烷基)丙烯酸三級丁酯(23.6 g，56.47 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.25 g，2.35 mmol)處理。將反應混合物在65℃下加熱3小時，然後冷卻至室溫，再用二乙醚(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚，0至10%)純化，得到標題化合物(13.1 g，72%)。MS (ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

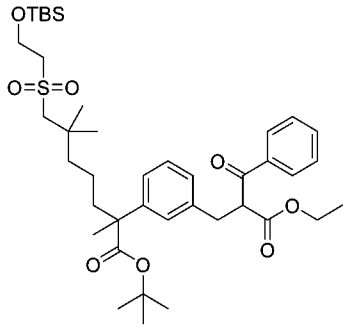
中間物124：2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0670】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124D，1.2 g，1.18 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.01 g，8.87 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝20:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(890 mg，99%)。MS (ESI): 529 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.72分鐘，純度：82% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

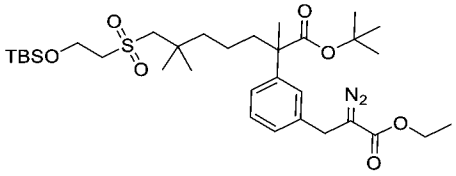
中間物124A：2-(3-(2-苯甲醯基-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁

基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0671】 在氮氣下向2-(羥基(苯基)甲基)丙烯酸乙酯(1.4 g，6.79 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64，4 g，6.11 mmol)及活性碳載鈀(10%，400 mg)。將混合物在100℃下攪拌5小時。在冷卻至室溫之後，將混合物在120 mL水及120 mL乙酸乙酯之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 120 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈淺黃色液體之標題化合物(2.4 g，54%)。MS (ESI): 753 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.46分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

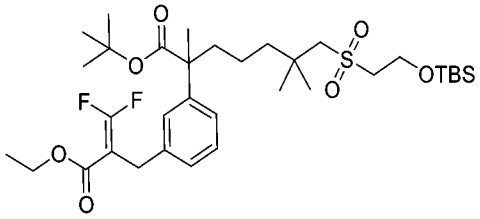
中間物124B：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0672】 向2-(3-(2-苯甲醯基-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124A，2.4 g，3.29 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺醯疊氮(778 mg，3.94 mmol)及三乙胺(499 mg，4.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用120 mL水稀釋，用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，

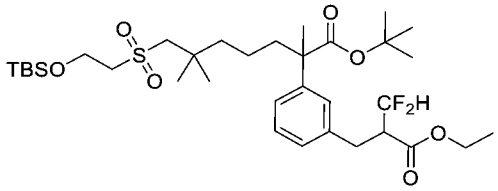
得到呈黃色液體之標題化合物(1.8 g，84%)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物124C：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(乙氧基羰基)-3,3-二氟烯丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0673】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124B，1.8 g，2.76 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(910 mg，6.07 mmol)及(三氟甲基)三甲基矽烷(942 mg，6.62 mmol)。將混合物在60°C下攪拌5小時，然後冷卻至室溫，用100 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(1.75 g，95%)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.54分鐘，純度：94% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

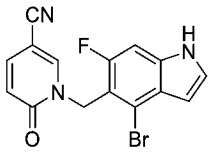
中間物124D. 7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0674】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(乙氧基羰基)-3,3-二氟烯丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124C，1.2 g，1.19 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(120 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色液體之標題化合物(1.2 g，99%)。MS (ESI): 699 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純

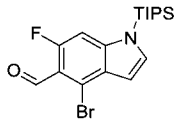
度：90% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物125：1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈



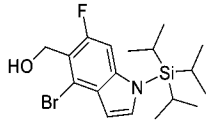
【0675】 向4-溴-5-(溴甲基)-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物125C，2.8 g，6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈(730 mg，6 mmol) 及碳酸鉀(1 g，7.2 mmol)。將混合物在70°C下攪拌1小時，然後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.4 g，70%)。MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物125A：4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-甲醛



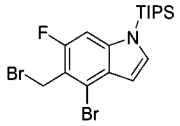
【0676】 向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(12.7 g，34.4 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(34.4 mL，2 M，68.8 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用N,N-二甲基甲醯胺(3.7 g，51.6 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌1小時。將反應混合物用水(100 mL)淬滅，升溫至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.0 g，52%)。MS (ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：94% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

中間物125B：(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲醇



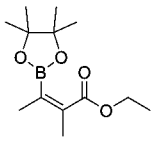
【0677】 向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-甲醛(中間物125A，5.2 g，1.3 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(740 mg，19.6 mmol)。將混合物攪拌3小時，然後用水(30 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(4.8 g，92%)。MS (ESI): 400, 402 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法033)。

中間物125C：4-溴-5-(溴甲基)-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



【0678】 向(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲醇(中間物125B，3 g，7.5 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加三溴化磷(3 g，11.2 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用水(30 ml)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.4 g，70%)。MS (ESI): 486 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：70% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

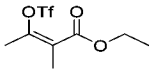
中間物126：(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丁-2-烯酸乙酯



【0679】 向(Z)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁-2-烯酸乙酯(中間物126A，6.9 g，25 mmol)在二噁烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(7.6 g，30 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (2 g，2.5 mmol)及乙酸鉀(7.4 g，75 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈液體之標題

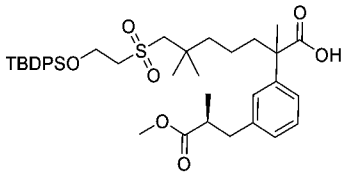
化合物(6 g，95%)。MS (ESI): 255 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：55% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

中間物126A：(Z)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁-2-烯酸乙酯

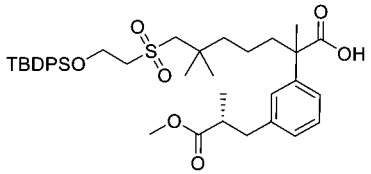


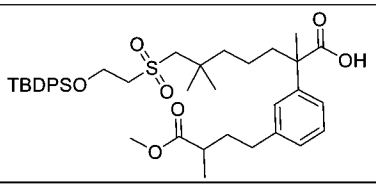
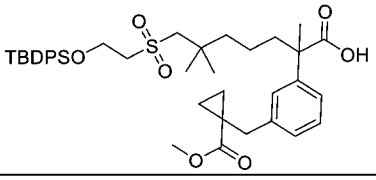
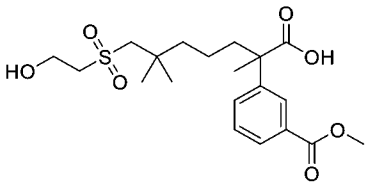
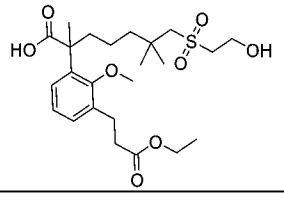
【0680】 向2-甲基-3-側氧基丁酸乙酯(7.2 g，50 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(12.9 g，100 mmol)及三氟甲磺酸酐(21 g，75 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時，然後升溫至室溫且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈液體之標題化合物(6.9 g，50%)。MS (ESI): 277 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

中間物127：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*S*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸

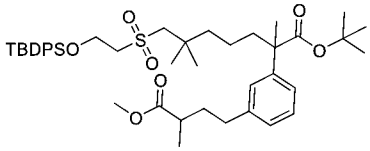


【0681】 將7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物65-4，32.8 g，43.7 mmol) 在含4 M氯化氫之1,4-二噁烷(175 mL)中之溶液在40°C下攪拌2小時且濃縮。殘留物用自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到標題化合物(24.8 g，82%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.75分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS方法012)。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
127-1		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	717 $[M+Na]^+$

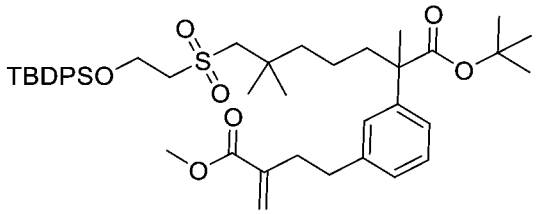
127-2		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	731 $[M+Na]^+$
127-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	729 $[M+Na]^+$
127-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(甲氧基羰基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	432 $[M+H_2O]^+$
127-5		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	487

中間物128：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



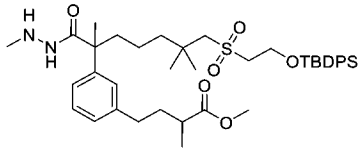
【0682】 向7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-(甲氧基羰基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物128A，9.0 g，11.8 mmol)在甲醇(200 mL)中之溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，3.0 g)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(9.0 g，99%)。MS (ESI): 787 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法009)。

中間物128A：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-(甲氧基羰基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



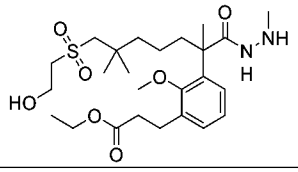
【0683】 向鋅(5.06 g，77.4 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之懸浮液中添加碘(327 mg，1.29 mmol)。將混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用1-(碘甲基)環丙烷甲酸甲酯(中間物118，6.18 g，25.7 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌40分鐘。向此溶液中添加2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(530 mg，1.29 mmol)、三-(二亞苄基丙酮)二鈀(591 mg，0.645 mmol)及7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64-5，10 g，12.9 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾，且將濾餅用乙酸乙酯(150 mL)沖洗。將濾液用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(6.0 g，61%)。MS (ESI): 785 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法009)。

中間物129：4-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯

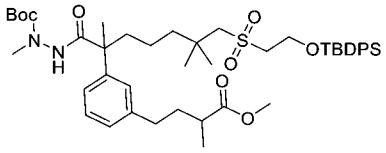


【0684】 向2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物129A，6.0 g，7.17 mmol)在1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4.0 M，17.9 mL，71.7 mmol)。將混合物在40℃下攪拌2.0小時且濃縮。將殘留物在飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，95%)。MS (ESI): 737 m/z [M+H]+，滯留時間：1.50分鐘，純度：88% (254 nm)。(LC-MS方法033)。

【0685】 基於針對中間物129描述之程序製備以下中間物

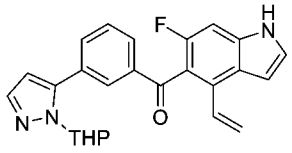
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
129-1		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯	515

中間物129A：2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



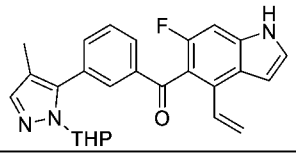
【0686】 向7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物127-2，6.0 g，8.46 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.48 g，10.2 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.37 g，8.46 mmol)及1-甲基咪唑(2.43 g，29.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(6.0 g，85%)。MS (ESI): 859 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

中間物130：(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮

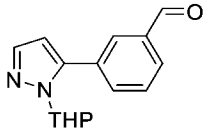


【0687】 向(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130D，6.8 g，16.30 mmol)在二甲亞碸(60 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(13.69 g，48.90 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小

時，然後用200 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(6.2 g，92%)。MS (ESI): 332 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

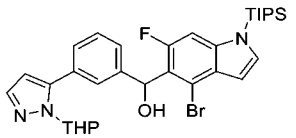
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
130-1		(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮	346 $[M+H-THP]^+$

中間物130A：3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醛



【0688】 向3-溴苯甲醛(10 g，54.36 mmol)在1,4-二噁烷(80 mL)及水(16 mL)中之攪拌溶液中添加1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(22.7 g，81.54 mmol)、碳酸銫(35.4 g，108.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(2.2 g，2.72 mmol)。將混合物在100℃下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.8 g，70%)。MS (ESI): 279 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。

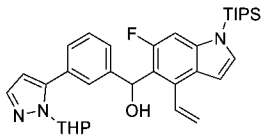
中間物130B：(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



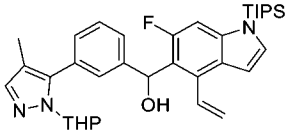
【0689】 在氬氣下向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(12.36 g，33.5 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰

(30 mL，60.9 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時，然後用3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醛(中間物130A，7.8 g，30.45 mmol)處理。將反應緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，然後用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(12.2 g，60%)。MS (ESI): 542, 544 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：2.44分鐘，純度：88% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

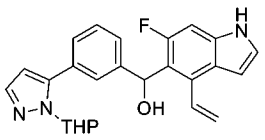
中間物130C：(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



【0690】 向(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130B，12.2 g, 19.51 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)及水(20 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.5 g，29.27 mmol)、碳酸銫(12.7 g，39.02 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(797 mg，0.98 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜，用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(10.3 g，92%)。MS (ESI): 490 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

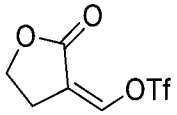
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
130C-1		(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇	588 $[M+H]^+$

中間物130D：(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



【0691】 向(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130C，10.3 g，17.97 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(36 mL，35.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用150 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(6.8 g，91%)。MS (ESI): 334 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物131：三氟甲磺酸(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲酯



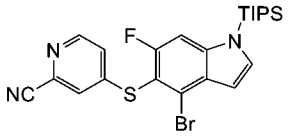
【0692】 在室溫下向二氫呋喃-2(3H)-酮(11 mL，139 mmol)在乙醚(200 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲酸乙酯(17 mL，209 mmol)及甲醇鈉(15.06 g，279 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在室溫下攪拌隔夜。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈固體之(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲醇鈉(15.00 g，79%)。此固體不經進一步純化即用於下一步驟。

【0693】 向上述濾餅(2.00 g，14.7 mmol)在水(20 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(2.0 mL，24.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之(Z)-3-(羥基亞甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮(0.70 g，42 %)。此油狀物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0694】 向上述油狀物(300 mg，2.63 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.92 mL，5.26 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.67 mL，3.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後倒入水(30 mL)中，且用二氯甲烷

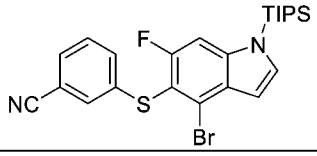
(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(230 mg，36%)。MS (ESI): 247 m/z [M+H]+，滯留時間：1.67分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物132：4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈

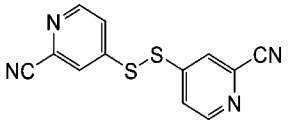


【0695】 在氬氣下向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(1.97 g，5.33 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2 M在四氫呋喃中) (3.3 mL，6.66 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌20分鐘，然後用含4,4'-二硫烷二基二吡啶甲腈(中間物132A，1.20 g，4.44 mmol)之四氫呋喃(5 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.40 g，18%)。MS (ESI): 504, 506 m/z [M+H]+，滯留時間：2.56分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0696】 基於針對中間物132描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
132-1		3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈	503, 505

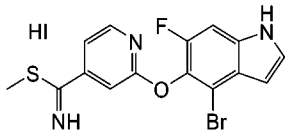
中間物132A：4,4'-二硫烷二基二吡啶甲腈



【0697】 向4-氯吡啶甲腈(15.00 g，108 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(24.73 g，217 mmol)。將混合物在室溫下攪

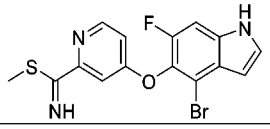
拌隔夜，然後用碘(13.74 g，54.1 mmol)處理，且再攪拌16小時。將反應混合物用水(500 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.20 g，4.10%)。MS (ESI): 271 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物133：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽



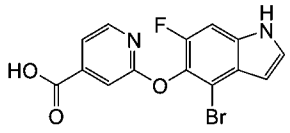
【0698】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代甲醯胺(中間物133C，366 mg，1.0 mmol)在丙酮(6 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.31 mL，5.00 mmol)。將混合物在60°C下攪拌4小時且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(0.48 g，59%)。MS (ESI): 380, 382 m/z [M+H]+，滯留時間：1.76分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0699】 基於針對中間物133描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133-1*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 $[M+H]^+$；RT：1.57 min。(LC-MS方法4)

*硫醯胺之甲基化係以丙酮/碘甲烷(5.0 eq)/碳酸氫鈉(5.0 eq)/室溫實現的，與針對中間體133描述之程序稍有不同。

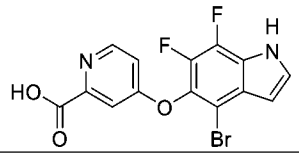
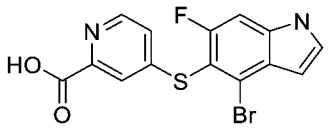
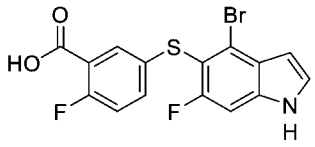
中間物133A：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸



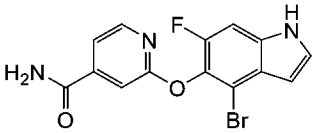
【0700】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸甲酯(中間物2-10，

0.37 g，1.00 mmol)在甲醇(3 mL)及四氫呋喃(9 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中，3.0 mL，3.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(0.34 g，91%)。MS (ESI): 351, 353 m/z [M+H]+，滯留時間：1.73分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0701】 基於針對中間物133A描述之程序製備以下中間物。

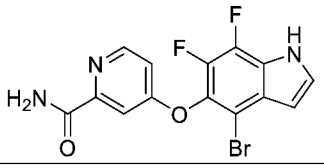
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133A-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸	369, 371 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法27)
133A-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲酸	367, 369 $[M+H]^+$；RT：1.50 min。(LC-MS方法21)
133A-3		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸	384, 386 $[M+H]^+$；RT：1.50 min。(LC-MS方法4)

中間物133B：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼醯胺

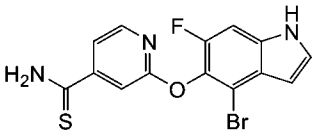


【0702】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸(中間物133A，0.35 g，1.00 mmol)、氯化銨(214 mg，4.0 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.0 mL，6.0 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(1.14 g，3.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(290 mg，60%產率)。MS (ESI): 350, 352 m/z [M+H]+，滯留時間：1.64分鐘，純度：72% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

【0703】 基於針對中間物133B描述之程序製備以下中間物。

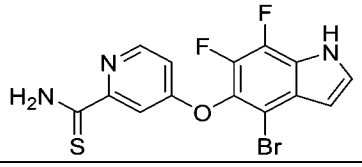
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133B-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶醯胺	368, 370 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法27)

中間物133C：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代甲醯胺

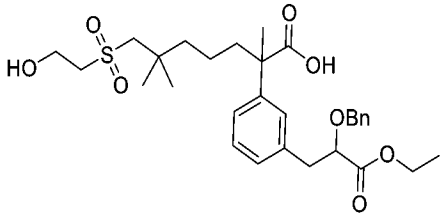


【0704】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼醯胺(中間物133B，175 mg，0.5 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加勞森試劑(243 mg，0.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將溶劑經由蒸發移除。將殘留物在水(20 mL)及乙酸乙酯(25 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 15 mL)合併，用飽和碳酸氫鈉(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(170 mg，87%產率)。MS (ESI): 366, 368 m/z [M+H]+，滯留時間：1.78分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法033)。

【0705】 基於針對中間物133C描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133C-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺	384, 386 $[M+H]^+$；RT：1.77 min。(LC-MS方法17)

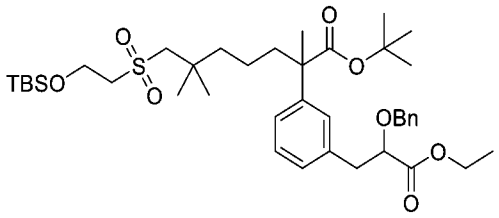
中間物134：2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0706】 向2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁

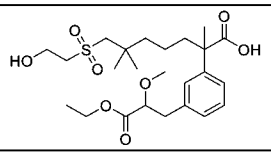
基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物134A，2.8 g，3.82 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.2 g，19.11 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑經由蒸發移除，且殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝20:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(630 mg，29.3%)。MS (ESI): 585 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物134A：2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯

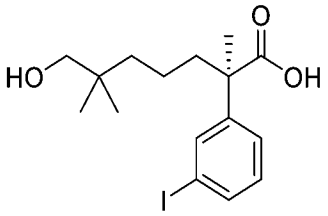


【0707】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124B，2.2 g，3.37 mmol)在甲苯(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銠(II)二聚體(150 mg，0.34 mmol)及苯甲醇(1.82 g，16.86 mmol)。將混合物在65°C下攪拌3小時，然後冷卻至室溫且在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(2.8 g，3.82 mmol)。MS (ESI): 755 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0708】 使用相同之程序製備以下中間物。

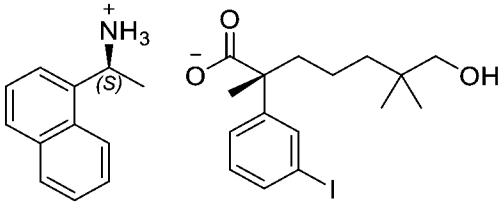
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
134-1		2-(3-(3-乙氧基-2-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 $[M+Na]^+$

中間物135：(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



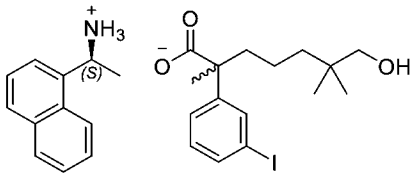
【0709】 將(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨之鏡像異構物1之手性鹽(中間物135B，233 g，415 mmol)懸浮在乙酸乙酯(1000 mL)中。將混合物用1N HCl (5 x 500 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(160.00 g，99%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物135A：約90% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨



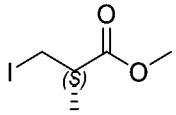
【0710】 向(S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺(127 mL，705 mmol)在乙酸乙酯(7.5 L)中之攪拌溶液中添加7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基-庚酸(中間物17B，500.00 g，1281 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。將固體藉由過濾收集，且將濾餅用乙酸乙酯(800 mL)洗滌。然後將濕固體懸浮到EtOAc (1.7 L)中，且在室溫下攪拌20分鐘。將混合物過濾且用乙酸乙酯(800 mL)洗滌。收集固體且風乾，得到7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基-庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨之鏡像異構物1 (288 g，40%)。手性純度：95% (90% ee)。(手性條件：管柱：AD-H；移動相：正己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺)＝95:5；柱溫：40°C；流率：1.0 mL/min；波長：220 nm；儀器：Shimadzu；在進樣前將固體鹽用含1N鹽酸之乙腈脫鹽)

中間物135B：約98% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨



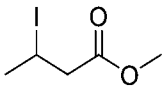
【0711】 將約90% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨(中間物135A，186 g，315 mmol)之鏡像異構物1在乙腈(7.65 L)中之溶液回流5小時，然後在室溫下攪拌隔夜。將混合物過濾且用乙腈(2 x 450 mL)沖洗。將固體收集且*真空*乾燥，得到標題化合物(153 g，86%)。手性純度：99% (98% ee，手性方法與中間物135A相同)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 42.8, 10.4 Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.28-0.98 (m, 4H), 0.79 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

中間物136：(S)-3-碘-2-甲基丙酸甲酯

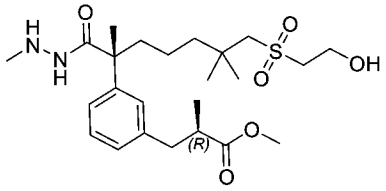


【0712】 向(2R)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(100 g，0.85 mol)在二氯甲烷(1.5 L)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三苯基膦(444 g，1.69 mol)、咪唑(115 g，1.69 mol)，然後分批添加碘(430 g，1.69 mol)。將反應升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物過濾。將濾液濃縮。將殘留物用含10%乙酸乙酯之石油醚(1 L)處理，然後再次過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-5%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(183 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0713】 基於針對中間物137及/或中間物136描述之程序製備以下中間物。

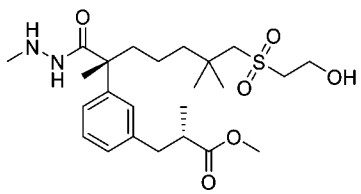
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
136-1		3-碘丁酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48-4.42 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

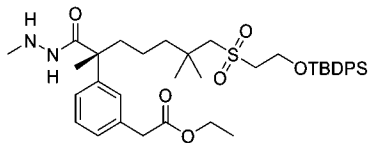
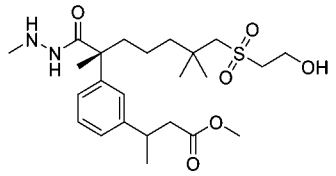
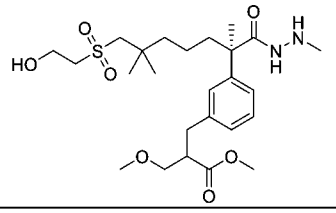
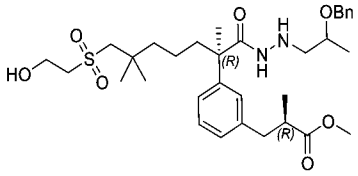
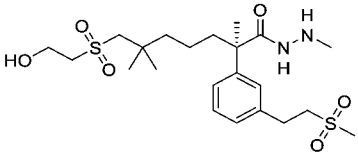
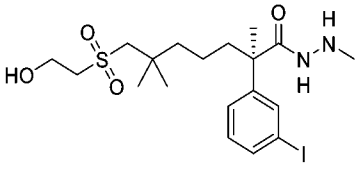
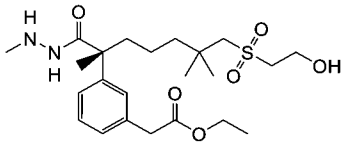
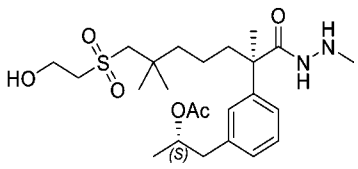
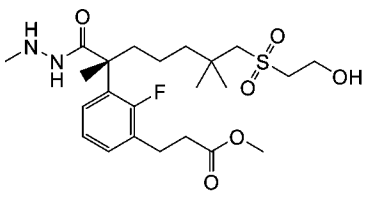
中間物137：(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯

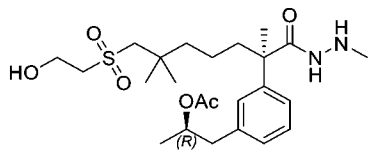
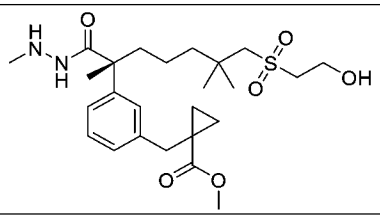
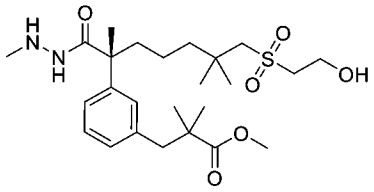
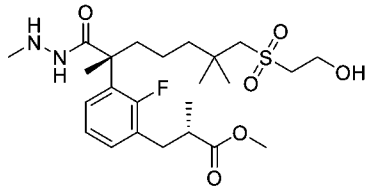
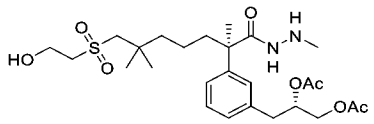
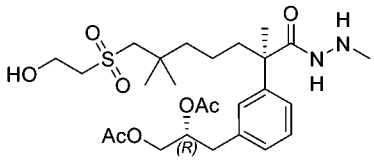


【0714】 向2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物137I，150.00 g，257 mmol)在二氯甲烷(800 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(200 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時且濃縮。將殘留物用水(1000 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和至pH約7，且用乙酸乙酯(2 x 800 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(120 g，97%)。MS (ESI): 485 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (214 nm)；滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.4% (>99% ee，254 nm)，RT = 1.75分鐘(手性SFC管柱條件：管柱：AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 80:20)；注射體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；波長：214 nm；柱溫：40℃)。

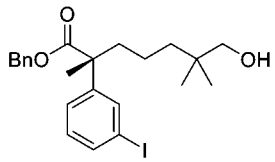
【0715】 基於針對中間物137及/或中間物137A至中間物137I描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137-1		(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485 [M+H]；RT 1.47 min。(LC-MS方法4)

137-2		(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯	709.0 $[M+H]^+$；RT：2.11 min。(LC-MS方法27)
137-3		3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸甲酯	485 $[M+H]^+$；RT：1.75 min。(LC-MS方法16)
137-4		2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯	515 $[M+H]^+$；RT：1.71 min。(LC-MS方法16)
137-5		(2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(苄氧基)丙基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	619 $[M+H]^+$；RT：1.81 min。(LC-MS方法16)
137-6		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼	491 $[M+H]^+$；RT：1.37 min。(LC-MS方法16)
137-7		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	511 $[M+H]^+$；RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
137-8		(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯	471 $[M+H]^+$；RT：1.53 min。(LC-MS方法4)
137-9		乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯	485 $[M+H]^+$；RT：1.48 min。(LC-MS方法4)
137-10		(R)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	489 $[M+H]^+$；RT：1.46 min。(LC-MS方法3)

137-11		乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯	485 [M+H]$^+$；RT：1.48 min。(LC-MS方法3)
137-12		(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	497 [M+H]$^+$；RT：1.70 min。(LC-MS方法027)
137-13		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯	499 [M+H]$^+$；RT：1.52 min。(LC-MS方法003)
137-14		(S)-3-(2-氟-3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	503 [M+H]$^+$；RT：1.44 min。(LC-MS方法004)
137-15		二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置)	543 [M+H]$^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法004)
137-16		二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 R:S在二醇位置)	543 [M+H]$^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法004)

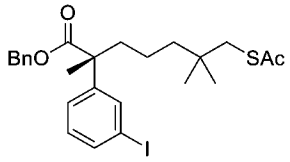
中間物137A：(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0716】 向(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物135，160.00 g，410 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(800 mL)中之攪拌溶液中添加溴化苄(73.6 g，430 mmol)及碳酸鉀(85.00 g，615 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(1.5 L)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-25%

乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(190.00 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.80-0.77 (m, 6H) ppm。MS (ESI): 503 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC：RT = 1.630 min，99% (98% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：3.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。)

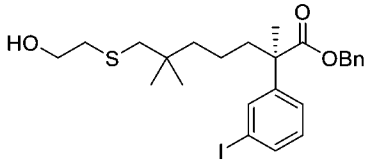
中間物137B：(R)-7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0717】 在0°C下向三苯基膦(207.48 g，791 mmol)在四氫呋喃(1.5 L)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(154 mL，791 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體。在0°C下滴加(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137A，190.00 g，396 mmol)及硫乙酸(2.00 eq，57 mL，791 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物在0°C下攪拌1小時，然後在室溫下攪拌16小時，且濃縮。將殘留物用含10%乙酸乙酯之石油醚(1.0 L)漿化0.5小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱x 2，用含0-10%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(200.00 g，94%)。MS (ESI): 561 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：91% (214 nm)；純度：91% (214 nm)；滯留時間：2.39分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 1.35 min，99.3% (98.6% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：0.80 uL；

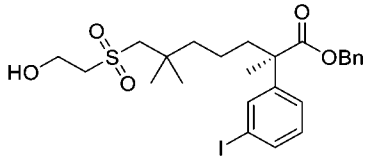
運行時間：4.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃。)

中間物137C：(R)-7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0718】 向(R)-7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137B，200.00 g，390 mmol)在乙醇(500 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中滴加2-溴乙醇(34 mL，483 mmol)及乙醇鈉(20%在乙醇中，189.56 g，557 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1.0小時，用水(1.0 L)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 600 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(190 g，95%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：86% (214 nm)；(214 nm)；滯留時間：2.28分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 2.10 min，99.5% (99% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃。)

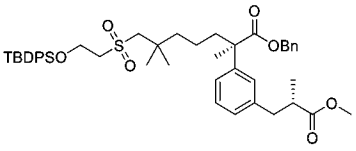
中間物137D：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



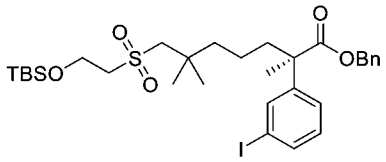
【0719】 向(R)-7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137C，190 g，352 mmol)在甲醇(800 mL) 中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中滴加四水合鉬酸銨(65.00 g，52.6 mmol)在過氧化氫(30%在水中，250 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用水(1200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(5 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(190 g，94%)。MS (ESI): 595 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：

>99% (214 nm)；滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 10.24 min，99.0% (98% ee) (手性管柱條件：管柱：AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及254 nm)。

【0720】 基於針對中間物137D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137D-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	807 *m/z* [M+Na] RT：2.54 min。(LC-MS方法4)

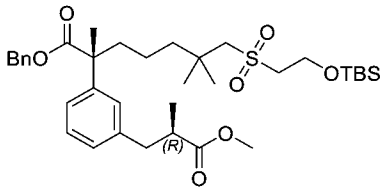
中間物137E：(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0721】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137D，190 g，332 mmol)在二氯甲烷(1.0 L)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(52.52 g，348 mmol)及咪唑(33.89 g，498 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g x 2矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(210.00 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 6H), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 5H), 1.10-0.95 (m, 8H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 709 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.48分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 29.43 min，>99% (>99% ee) (手性管柱條件：管柱：IC, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：

異丙醇(0.1%二乙胺)＝90:10)；注入體積：10.00 uL；運行時間：45.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm；柱溫：40°C)。

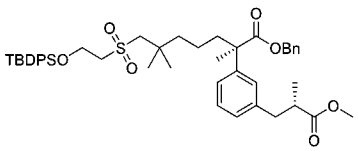
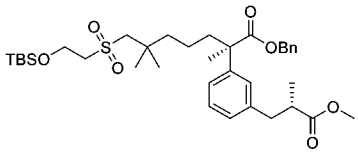
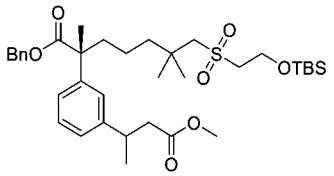
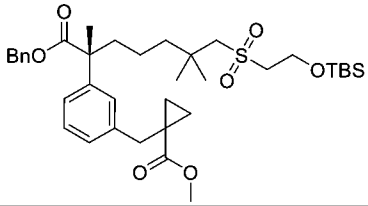
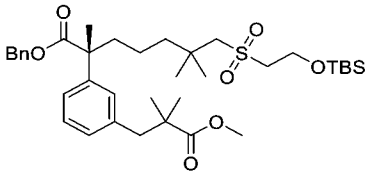
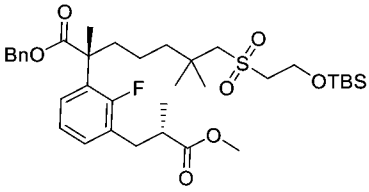
中間物137F：(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



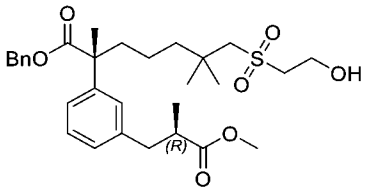
【0722】 在氬氣下向鋅(119.95 g，1835 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(800 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(7.76 g，30.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用(2S)-3-碘-2-甲基-丙酸甲酯(中間物136，104.59 g，459 mmol)處理，且再攪拌40分鐘。向此混合物中添加2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(12.55 g，30.6 mmol)、三(二亞苄基-丙酮)-二鈀(14.00 g，15.3 mmol)、(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，210.00 g，306 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，用水(2000 mL)及乙酸乙酯(1500 mL)稀釋。過濾混合物。將濾液用乙酸乙酯(2 x 1000 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(2 x 330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(186 g，92%)。MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：89% (214 nm)；滯留時間：2.35分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：>99% (>99% ee，254 nm)，RT = 19.39 min，(手性管柱條件：管柱：AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 95:5)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及254 nm)。

【0723】 基於針對中間物137F描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

137F-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	807 *m/z* [M+Na] RT：2.54 min。(LC-MS方法4)
137F-2		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	683 *m/z* [M+Na]；RT：2.43 min。(LC-MS方法4)
137F-3		(2R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	683 *m/z* [M+Na]；RT：3.22 min。(LC-MS方法4)
137F-4		(R)-1-(3-(1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	695 *m/z* [M+Na]；RT：2.46 min。(LC-MS方法4)
137F-5		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	697 *m/z* [M+Na]；RT：2.47 min。(LC-MS方法3)
137F-6		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	701 *m/z* [M+Na]；RT：2.35 min。(LC-MS方法4)

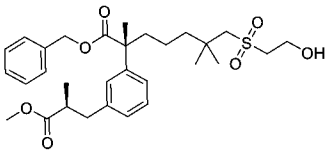
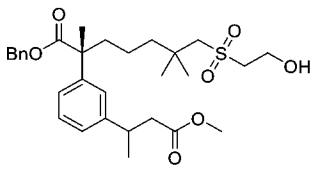
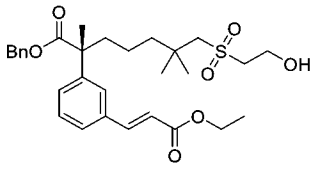
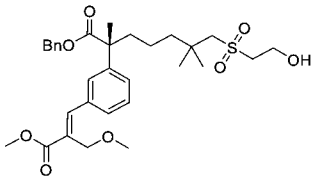
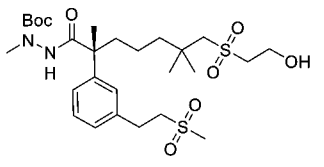
中間物137G：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



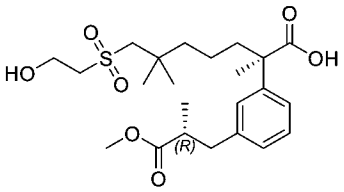
【0724】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137F，186.00 g，281 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加四*正*丁基氟化銨(1 N在四氫呋喃中，422 mL，422 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯

(1000 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-85%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(145 g，94%)。MS (ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：97% (214 nm)；滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.4% (>99% ee，254 nm)，RT = 11.99分鐘(手性管柱條件：管柱：OJ-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及214 nm)。

【0725】 基於針對中間物137G描述之程序製備以下中間物。

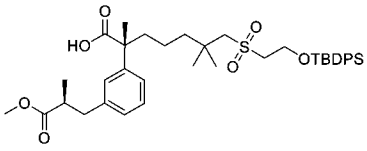
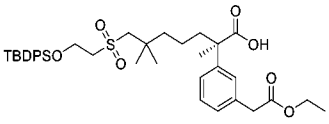
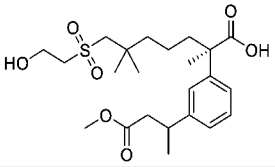
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137G-1		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	569 [M+Na] RT 1.97 min。(LC-MS方法4)
137G-2		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	569 [M+Na] RT 2.62 min。(LC-MS方法16)
137G-3		(R,E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	545 [M+Na] RT 1.92 min。(LC-MS方法16)
137G-4		(R,E)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	597 [M+Na] RT 2.57 min。(LC-MS方法16)
137G-5		(R)-2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	613 [M+Na] RT 1.70 min。(LC-MS方法33)

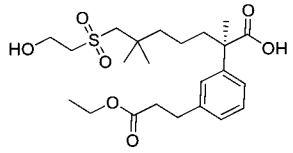
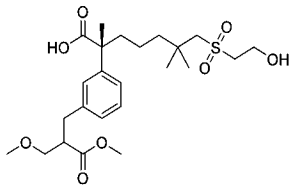
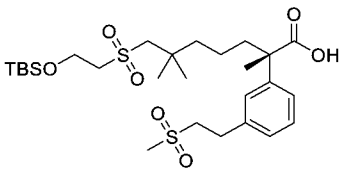
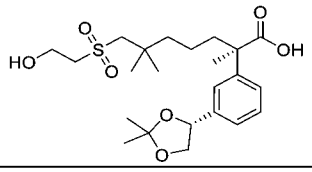
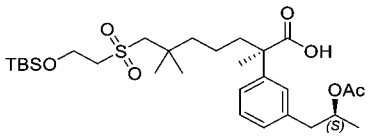
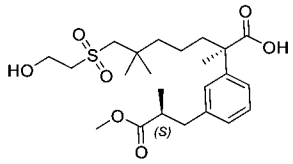
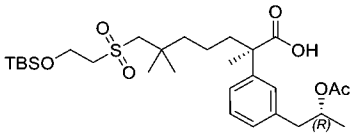
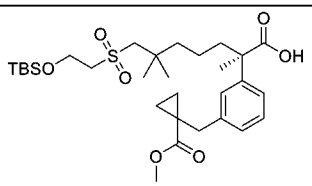
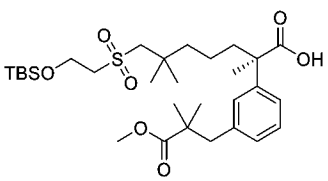
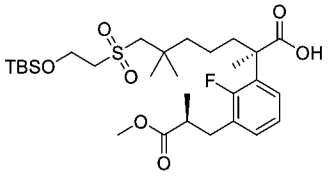
中間物137H：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0726】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137G，145 g，265 mmol)在甲醇(1000 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，20 g)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌6小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(120 g，99%)。MS (ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.5% (99% ee，214 nm)，RT = 1.61分鐘(手性SFC管柱條件：管柱：IG-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 65:35)；注射體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；波長：214 nm；柱溫：40°C)。

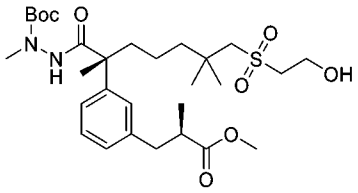
【0727】 基於針對中間物137H描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137H-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	717.0 [M+Na]；RT 2.28 min。(LC-MS方法4)
137H-2		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	703 [M+H]；RT 2.49 min。(LC-MS方法4)
137H-3		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 2.14 min。(LC-MS方法16)

137H-4		(R)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.62 min。(LC-MS方法16)
137H-5		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 [M+Na]；RT 1.64 min。(LC-MS方法4)
137H-6		(S)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚酸	577 [M+H]；RT 2.03 min。(LC-MS方法4)
137H-7		(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.65 min。(LC-MS方法4)
137H-8		(R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)
137H-9		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.88 min。(LC-MS方法33)
137H-10		(R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]；RT 2.10 min。(LC-MS方法003)
137H-11		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	605 [M+Na]；RT 2.11 min。(LC-MS方法004)
137H-12		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	607 [M+Na]；RT 2.41 min。(LC-MS方法003)
137H-13		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	611 [M+Na]；RT 208 min。(LC-MS方法003)

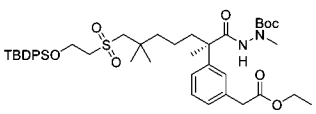
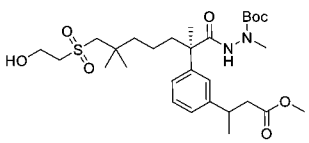
中間物137I：2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧

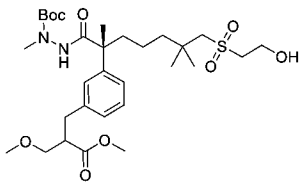
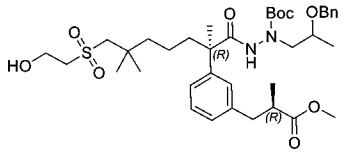
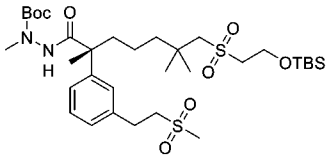
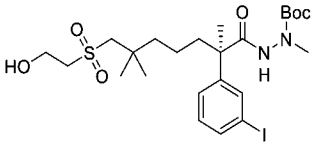
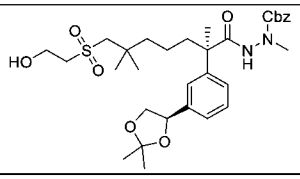
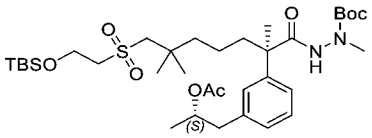
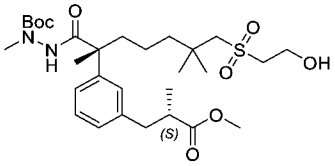
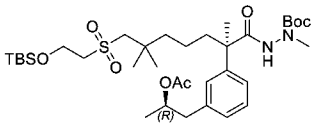
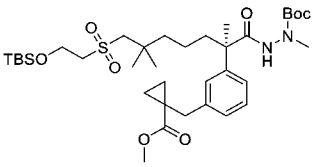
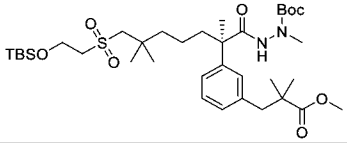
基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯

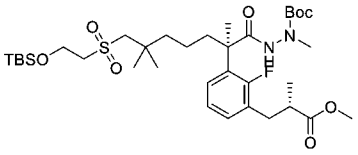
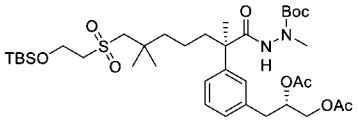
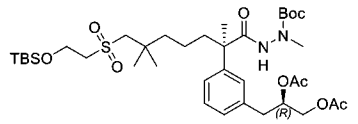


【0728】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H，120 g，263 mmol)在乙腈(800 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(40.34 g，276 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(73.72 g，263 mmol)及1-甲基咪唑(73 mL，920 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(1500 mL)稀釋。將溶液用0.5 N鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(150 g，98%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：86% (214 nm)；滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.6% (>99% ee，254 nm)，RT = 15.39分鐘(手性管柱條件：管柱：AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)/乙醇(0.1%二乙胺 = 90:10)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；波長：214 nm及254 nm；柱溫：40°C)。

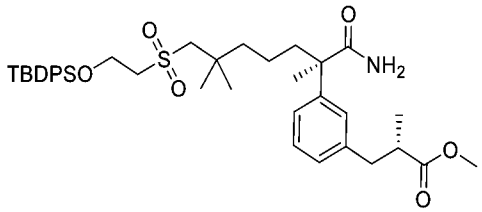
【0729】 基於針對中間物137I描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137I-1		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	831.0 $[M+Na]^+$ RT：2.33 min。(LC-MS方法4)
137I-2		2-((2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	607.0 $[M+Na]^+$ RT：2.34 min。(LC-MS方法16)

137I-3		2-((2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	637 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法16)
137I-4		1-(2-(苄氧基)丙基)-2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)肼-1-甲酸三級丁酯	741 $[M+Na]^+$ RT：2.00 min。(LC-MS方法4)
137I-5		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	727 $[M+Na]^+$ RT：2.13 min。(LC-MS方法4)
137I-6		(R)-2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	633 $[M+Na]^+$ RT：1.94 min。(LC-MS方法4)
137I-7		2-((R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯	641 $[M+H]^+$ RT：1.52 min。(LC-MS方法17)
137I-8		2-((R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	721 $[M+Na]^+$ RT：1.52 min。(LC-MS方法4)
137I-9		2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	607 $[M+Na]^+$ RT：1.71 min。(LC-MS方法12)
137I-10		2-((R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	721 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法003)
137I-11		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	733 $[M+Na]^+$ RT：2.24 min。(LC-MS方法004)
137I-12		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)	735 $[M+Na]^+$ RT：2.24

		苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	min。(LC-MS方法004)
137I-13		2-((R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	739 $[M+Na]^+$ RT：2.17 min。(LC-MS方法004)
137I-14		二乙酸(S)-3-(3-((R)-1-(2-(三級丁氧基羰基)-2-甲基肼基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置)	779 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法034)
137-15		二乙酸(R)-3-(3-((R)-1-(2-(三級丁氧基羰基)-2-甲基肼基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 R:S在二醇位置)	779 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法034)

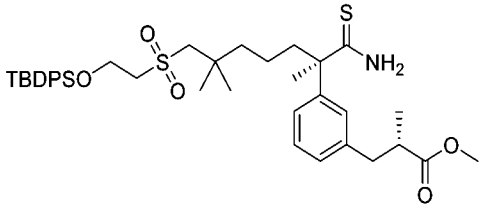
中間物138：(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【0730】 向(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1，1.25 g，1.8 mmol)、氯化銨(385 mg，7.19 mmol)及N'N-二異丙基乙胺(9 mL，10.8 mmol)在二甲基甲醯胺(15 mL)中之攪拌溶液中添加2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.05 g，5.4mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(45 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 35 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.01 g，80%)。MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (214 nm)；滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方

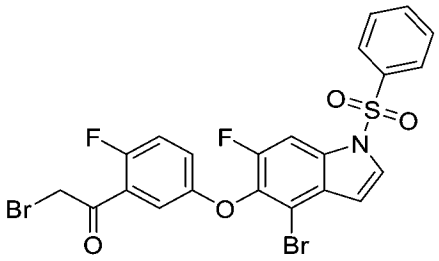
法27)。

中間物139：(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-硫酮庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【0731】 向(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物138，1.0 g，1.44 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加勞森試劑(758 mg，1.87 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.51 g，49%)。MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$；純度：97% (214 nm)；滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法33)。

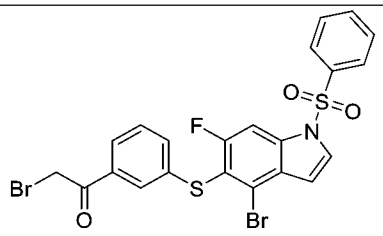
中間物140：2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



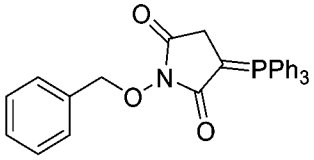
【0732】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21B-1，1.00 g，1.68 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化吡啶鎓(537 mg，1.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用60 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 4:1溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(650 mg，56%)。MS (ESI): 608 *m/z* $[M+Na]^+$；

純度：97% (214 nm)；滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

【0733】 基於針對中間物140描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
140-1		2-溴-1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮	606 *m/z* $[M+Na]^+$ RT 2.14 min。(LC-MS方法42)

中間物141：1-(苄氧基)-3-(三苯基-l5-膦亞基(phosphaneylidene))吡咯啶-2,5-二酮



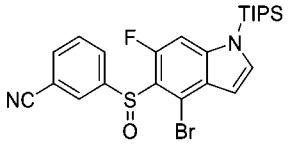
【0734】 向順丁烯二酸酐(1 g，10.5 mmol)及O-苄基羥胺鹽酸鹽(1.75 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中滴加三乙胺(1.12 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗(E)-4-((苄氧基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸。

【0735】 將上述粗(E)-4-((苄氧基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸溶解在乙酸酐(4 mL)及乙酸鈉(0.20 g，2.48 mmol)中。將反應混合物在100°C下攪拌2小時。在完成後，將溶液倒入冰冷水中，且使混合物升溫至室溫。將沉澱藉由過濾收集，得到粗1-(苄氧基)-1H-吡咯-2,5-二酮。

【0736】 向上述粗1-(苄氧基)-1H-吡咯-2,5-二酮(0.5 g，1.2 mmol)在乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(0.32 g，1.2 mmol)。將混合物在100°C下加熱5小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(280 mg，共6%，三個步驟)。MS (ESI): 466 m/z [M+H]+；純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.32分鐘(LC-MS

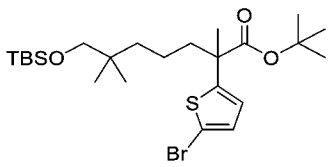
方法4)。

中間物142：3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)苯甲腈



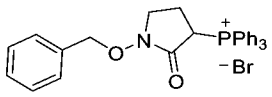
【0737】 向3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈(中間物132-1，1.30 g，2.58 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(535 mg，3.10 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(700 mg，52%)。MS (ESI): 519, 521 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：2.40分鐘(LC-MS方法4)。

中間物143：2-(5-溴噻吩-2-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



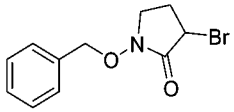
【0738】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-2-(噻吩-2-基)庚酸三級丁酯(中間物16-19，10000 mg，22.7 mmol)在二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴-琥珀醯亞胺(1.10 eq，4442 mg，25.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-5%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(10500 mg，77%)。MS (ESI): 541, 543 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：87% (214 nm)；滯留時間：4.67分鐘(LC-MS方法33)。

中間物144：(1-(苄氧基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)三苯基溴化鏻



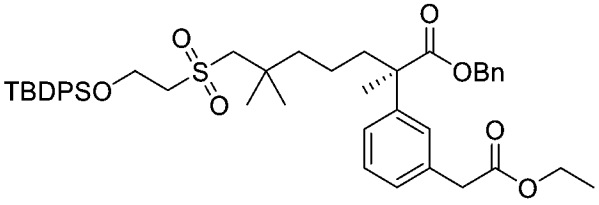
【0739】 向1-(苄氧基)-3-溴吡咯啶-2-酮(中間物144A；540 mg，2.0 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(524 mg，5.0 mmol)。將混合物在60℃下攪拌30小時，冷卻至室溫且過濾。將濾餅用四氫呋喃沖洗且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(645 mg，60%)。LC-MS：純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.10分鐘(LC-MS方法4)。

中間物144A：1-(苄氧基)-3-溴吡咯啶-2-酮



【0740】 向2,4-二溴丁醯氯(1.32 g；4.95 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(-20℃)之溶液中添加鄰苄基羥胺(0.58 mL；5.0 mmol)及三乙胺(0.70 mL；5.0 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將混合物攪拌30 min，用水(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物溶解在20 mL二氯甲烷中，在劇烈攪拌下用Amberlite IRA-400 (呈OH^-形式)及1.5 g 50% NaOH溶液處理。在室溫下攪拌4小時之後，將混合物過濾。將濾液用水洗滌。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(溶析液：含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，60%)。MS (ESI): 270, 272 *m/z* $[M+H]^+$；純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法4)。

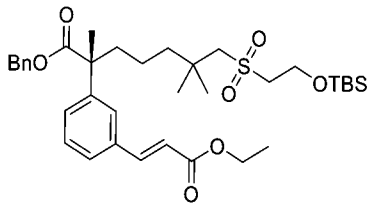
中間物145：(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0741】 向鋅(2.90 g，44.4 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌懸浮液中

添加碘(0.19 g，0.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後用溴乙酸乙酯(2.5 mL，22.2 mmol)處理，且在50℃下攪拌5分鐘，然後在室溫下攪拌2小時。將所得之溶液滴加至雙(三三級丁基膦)鈀(0) (0.19 g, 0.37 mmol)及(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯 (中間物137E，6.00 g，7.4 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(20 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在75℃下攪拌16小時，冷卻至室溫且過濾。將濾液用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.40 g，41%)。MS (ESI): 793 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.49分鐘(LC-MS方法4)。

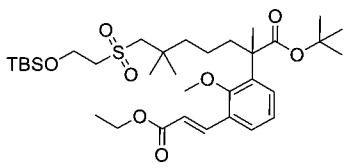
中間物146：(R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



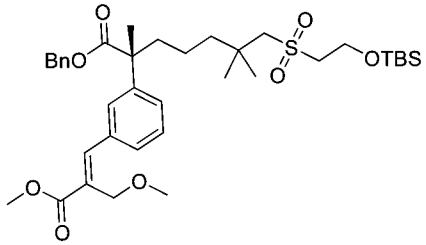
【0742】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，10.0 g, 14.6 mmol)在1,4-二噁烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(6.58 g，29.1 mmol)、碳酸鉀(6.04 mg，43.7 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(1.19 g，1.46 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌3小時，冷卻至室溫，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈微黃色油狀物之標題化合物(8.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 659 m/z [M+H]+，純度：

86% (214 nm)；滯留時間：2.34分鐘(LC-MS方法4)。

【0743】 基於針對中間物146描述之程序製備以下中間物。

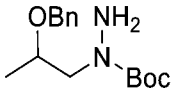
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
146-1		(E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	677 [M+Na] RT：2.32 min。(LC-MS方法26)

中間物147. (R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0744】 在室溫下向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5.00 g，7.28 mmol)、2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸甲酯(1.89 g，14.6 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(7.6 mL, 43.7 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鈀(II) (0.16 g，0.728 mmol)。將反應在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.68 g，5.27 mmol，72%)。LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：98% (214 nm)；滯留時間：3.15分鐘(LC-MS方法16)。

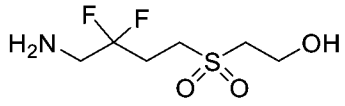
中間物148. 1-(2-(苄氧基)丙基)肼-1-甲酸三級丁酯



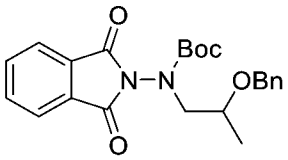
【0745】 向N-(2-苄氧基丙基)-N-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三

級丁酯(中間物148A，1.70 g，4.14 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.04 g，20.7 mmol)。將混合物在80°C下攪拌1小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 2:1溶析)純化，得到呈無色液體之標題化合物(1.20 g，3.85 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 303 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：91% (214 nm)；滯留時間：1.80分鐘(LC-MS方法4)。

【0746】 基於針對中間物148描述之程序製備以下中間物。

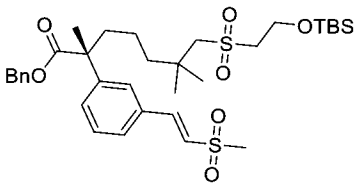
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
148-1		2-((4-胺基-3,3-二氟丁基)磺醯基)乙-1-醇	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83-3.71 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm

中間物148A. (2-(苄氧基)丙基)(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯



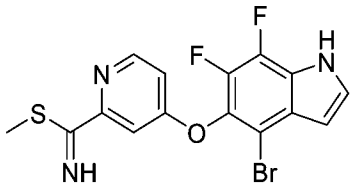
【0747】 向三苯基膦(3.31 g，12.6 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.5 mL，12.6 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用含2-苄氧基丙-1-醇(700 mg，4.21 mmol)及N-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯(3.49 g，12.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用100 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 4:1溶析)純化，得到呈無色液體之標題化合物(1.70 g，3.93 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 433 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：83% (214 nm)；滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法4)。

中間物149. (R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙烯基)苯基)庚酸苄酯



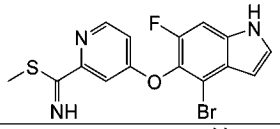
【0748】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，4.12 g，5.99 mmol)在甲苯(40 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基磺醯乙烯(1.27 g，12.0 mmol)、三乙胺(1.6 mL，11.5 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (0.12 g，0.23 mmol)。將反應混合物在120℃下加熱16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.60 g，63%)。LC-MS: MS (ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)；滯留時間：2.23分鐘(LC-MS方法4)。

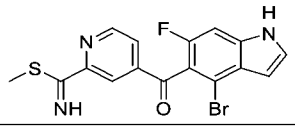
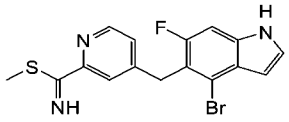
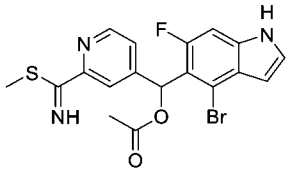
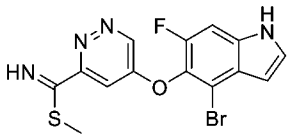
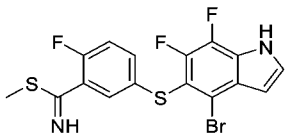
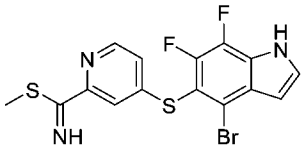
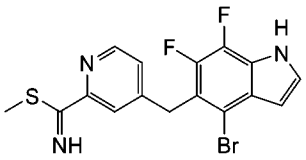
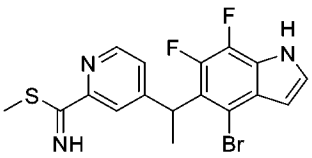
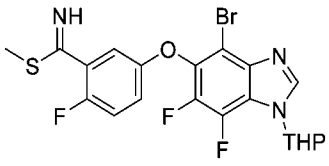
中間物150. 4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯



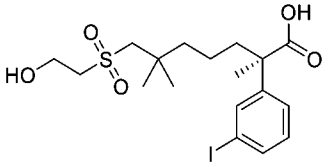
【0749】 向4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物133C-1，340 mg，0.88 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.44 mL，7.1 mmol)及碳酸氫鈉(595 mg，7.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(20 mL)淬滅，且用DCM (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(0.32 g，粗品，不經進一步純化即用於下一步驟)。LC-MS: MS (ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$；純度：68% (214 nm)；滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法17)。

【0750】 基於針對中間物150描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
150-1		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 [M+H] RT：1.58 min。(LC-MS方法4)

150-2		4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	392, 394 [M+H] RT：1.50 min。(LC-MS方法17)
150-3		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	378, 380 [M+H] RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
150-4		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 [M+H] RT：1.83 min。(LC-MS方法27)
150-5		乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯	436, 438 [M+H] RT：1.51 min。(LC-MS方法4)
150-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	381, 383 [M+H] RT：178 min。(LC-MS方法21)
150-7		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯	431, 433 [M+H] RT：178 min。(LC-MS方法003)
150-8		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	414, 416 [M+H] RT：1.48 min。(LC-MS方法22)
150-9		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	396, 398 [M+H] RT：1.58 min。(LC-MS方法42)
150-10		4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	410, 412 [M+H] RT：1.77 min。(LC-MS方法40)
150-11		5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯	500, 502 [M+H] RT：1.77 min。(LC-MS方法43)

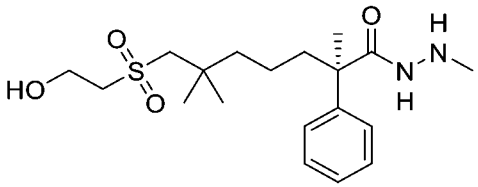
中間物151. (R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0751】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯

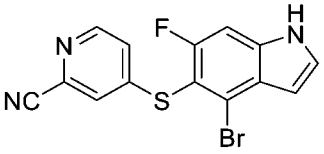
基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，2.40 g，3.49 mmol)在甲醇(10 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加1 M氫氧化鋰(10 mL，10 mmol)。將混合物在60°C下攪拌6小時，冷卻至室溫，且用1 M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0至100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.20 g，71%)。LC-MS: MS (ESI): 501 *m/z* $[M+18]^+$；純度：>99% (254 nm)；滯留時間：1.38分鐘(LC-MS方法4)。

中間物152. (R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼



【0752】 向(2R)-7-(2-羥乙基磺醯基)-2-(3-碘苯基)-N',2,6,6-四甲基-庚烷醯肼(中間物137-7，1.20 g，2.35 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，250 mg)。將混合物在氫氣球氛圍下攪拌6小時，然後通過矽藻土墊過濾且將濾餅用甲醇沖洗。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.66 g，69%)。LC-MS: MS (ESI): 385 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)；滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法4)。

中間物153. 4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈



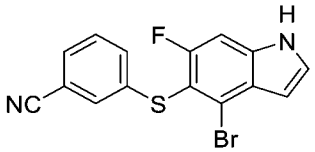
【0753】 向4-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物153B，70.00 g，190 mmol)在二甲基甲醯胺(350 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(76 mL，570 mmol)。將混合物在100°C下攪拌4小時且濃縮。殘留物棕色固體(75 g，(E)-4-((2-溴-3-(2-(二甲基胺基)乙烯基)-6-氟-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈)不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 396, 398

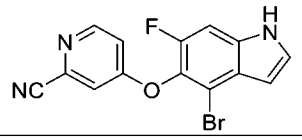
m/z [M-NHMe$_2$+H$_2$O]$^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：37% (254 nm) (LC-MS方法26)。

【0754】 向上述棕色殘留物(75.0 g，177 mmol)在甲醇(200 mL)及四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加氯化亞錫二水合物(79.97 g，354 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用1000 mL水及1000 mL乙酸乙酯稀釋，用1N氫氧化鈉溶液鹼化至pH約8。將混合物過濾，將濾餅用乙酸乙酯洗滌，且將濾液用乙酸乙酯(3 x 1000 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色固體之4-(4-溴-6-氟-1-羥基-吲哚-5-基)硫基吡啶-2-甲腈(61.00 g，167 mmol，94.53%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 364, 366 m/z [M+H]+，滯留時間：1.78分鐘，純度：58% (254 nm) (LC-MS方法3)。

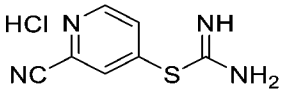
【0755】 向2-溴-1-苯基-乙酮(33.3 g，167 mmol)在四氫呋喃(150 mL)及甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加4-(4-溴-6-氟-1-羥基-吲哚-5-基)硫基吡啶-2-甲腈(上述棕色固體，61.00 g，167 mmol)及三乙胺(47 mL，335 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用1000 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 1000 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之4-[(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-甲腈(25.00 g，71.8 mmol，43%，3個步驟)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.3-7.37 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 1H)。

【0756】 基於針對中間物153及/或針對中間物153A至中間物153B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$
153-1		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈	347, 349

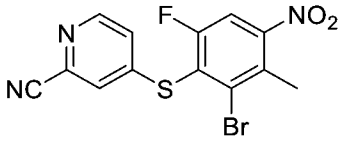
153-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲腈	332, 334 [M+H] RT：1.82 min。(LC-MS方法4)

中間物153A. 硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽



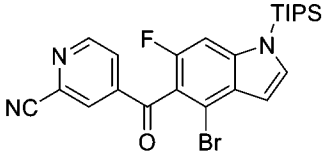
【0757】 向4-氯吡啶-2-甲腈(100 g，722 mmol)在乙醇(300 mL)中之懸浮液中添加硫脲(57.69 g，758 mmol)。將混合物回流2個半小時，冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，且用乙醇(2 x 200 mL)沖洗，乾燥，得到呈綠色固體之標題化合物(134 g，593 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：0.35分鐘，純度：>90% (214 nm) (LC-MS方法3)。

中間物153B. 4-((2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈



【0758】 向2-(2-氰基-4-吡啶基)異硫脲鹽酸鹽(123 g，573 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(720 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(45.84 g，1146 mmol)及水(574 g，32 mol)，將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後用3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(151.61 g，602 mmol)處理，將混合物在室溫下攪拌2小時，然後過濾。將濾餅用水(3 x 1L)沖洗，然後溶解在乙酸乙酯(1 L)中。將此溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。然後將殘留物用石油醚(1 L)漿化1小時。將固體藉由過濾收集，得到標題化合物(200 g，489 mmol，85%)。LC-MS: MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法33)。

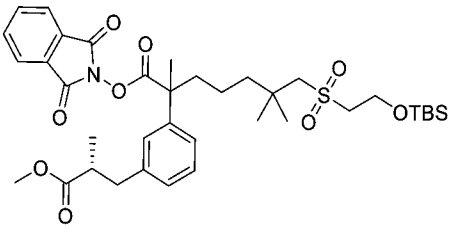
中間物154. 4-(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-羰基)吡啶甲腈



【0759】 在0°C下向4-[(4-溴-6-氟-1-三異丙基矽基-吲哚-5-基)-羥基-甲基]

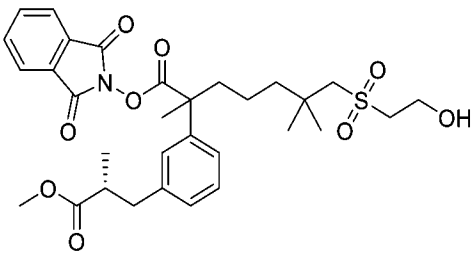
吡啶-2-甲腈(中間物57B-1，5.00 g，9.95 mmol)在二氯甲烷(30 mL)及二甲亞碸(30 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物 (11.1 g, 39.8 mmol)。將混合物在0℃下攪拌3小時，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(4.80 g，96%)。LC-MS: MS (ESI): 500, 502 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.35分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法17)。

中間物155. 7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯



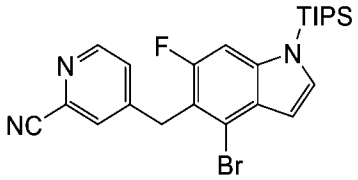
【0760】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯(中間物155A，3.00 g，4.99 mmol)及咪唑(1.02 g，15.0 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(1.50 g，9.97 mmol)且將整個混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(溶析液：含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.50 g，4.64 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.68分鐘，純度：74% (214 nm) (LC-MS方法33)。

中間物155A：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯



【0761】 在氬氣下在室溫下向7-(2-羥乙基磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-[3-[rac-(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]庚酸(中間物76，5.00 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(1.88 g，11.5 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(67 mg，0.548 mmol)，然後添加N,N'-二環己基碳二亞胺(2.71 g，13.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(3.00 g，3.49 mmol，32%)。LC-MS: MS (ESI): 602 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：74% (214 nm) (LC-MS方法33)。

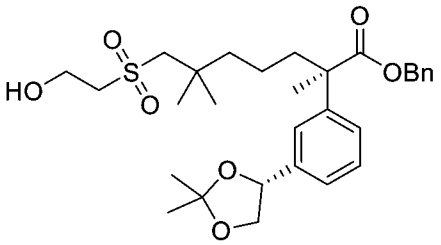
中間物156：4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈



【0762】 向4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈(中間物57B-1，2.00 g，3.98 mmol)在四氫呋喃(16 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化磷(1.1 mL，11.9 mmol)。將混合物在60°C下攪拌2小時，用水(50 ml)淬滅，且用飽和碳酸鈉(1 mL)鹼化直至pH = 11。將混合物用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-14%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.80 g，3.33 mmol，84%)。LC-MS: MS (ESI): 486, 488 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.72分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。

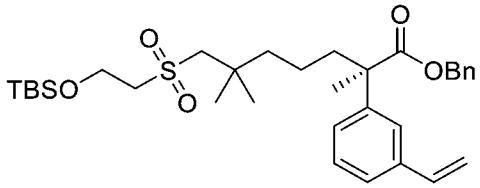
中間物157. (R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)

磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0763】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物155B，330 mg，0.531 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(2.0 mL)，然後添加對甲苯磺酸一水合物(20 mg，0.106 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(270 mg，0.49 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法17)。

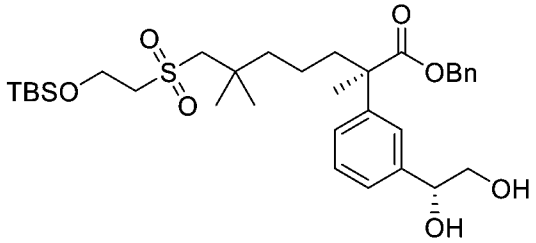
中間物157A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯。



【0764】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(1.00 g，1.46 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.45 g，2.91 mmol)、碳酸鉀(604 mg，4.37 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g，0.146 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(550 mg，0.937 mmol，64%)。LC-MS: MS (ESI): 609 *m/z*

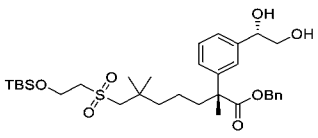
[M+Na]$^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法4)。

中間物157B. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

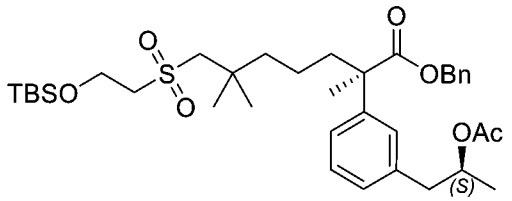


【0765】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯(中間物157A，350 mg，0.596 mmol)在水(4 mL)及三級丁醇(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(247 mg，1.79 mmol)、鐵氰化鉀(589 mg，1.79 mmol)、碳酸氫鈉(150 mg，1.79 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (46 mg，0.0596 mmol)、鋨酸鉀(0.0500 eq，11 mg，0.0298 mmol)及甲磺醯胺(57 mg，0.596 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌18小時，用飽和亞硫酸鈉(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(270 mg，0.435 mmol，72%)。LC-MS: MS (ESI): 643 *m/z* [M+Na]+，滯留時間：2.04分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法17)。

【0766】 基於針對中間物157B描述之程序製備以下中間物(使用AD-mix-α)。

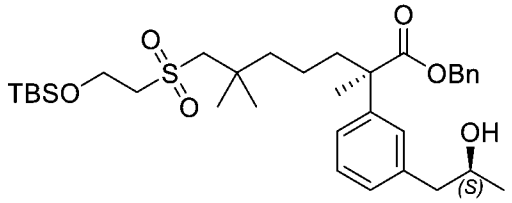
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$
157B-1-1		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	643 [M+Na]$^+$；RT：2.04 min。(LC-MS方法017)

中間物158. (R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0767】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物158A，1.20 g，1.94 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.82 mL，5.82 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.024 g，0.194 mmol)及乙酸酐(0.276 mL，2.90 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(15 mL)淬滅，且用30 mL二氯甲烷稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含0~20%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.12 g，1.69 mmol，87%)。LC-MS: MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

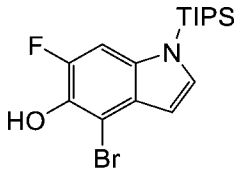
中間物158A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0768】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5 g，7.28 mmol)在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(950 mg，14.6 mmol)、碘化鈉(270 mg，1.82 mmol)、吡啶(0.12 mL，1.46 mmol)、碘化鎳(230 mg，0.728 mmol)、三乙胺鹽酸鹽(1 g，7.28 mmol)、2,2'-聯吡啶(110 mg，0.728 mmol)及(S)-(-)-環氧丙烷(0.77 mL，10.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且用水(30 mL)淬滅。將形成之固體藉由過濾移除。將濾液藉由乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用

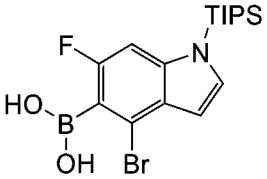
含0~40%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化。將所需之級分濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.20 g，1.94 mmol，27%)。LC-MS: MS (ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性HPLC純度：>99% ee。(手性HPLC條件：管柱：OJ-H (250 * 4.6 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺)＝90:10；溫度：40℃；流率：1.0 mL/min；波長：220 nm。注入體積：5 μl。

中間物159. 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-醇



【0769】 向(4-溴-6-氟-1-三異丙基矽基-吲哚-5-基)硼酸(中間物159A，11.00 g，15.9 mmol)在四氫呋喃(80 mL)及水(40 mL)中之攪拌溶液中添加過硼酸鈉四水合物(7.36 g，47.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。然後將混合物用水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(6.00 g，14.0 mmol，88%)。LC-MS: MS (ESI): 386, 388 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.05分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法21)。

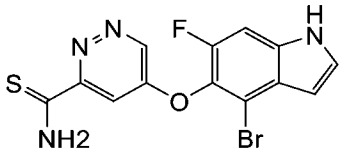
中間物159A. (4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硼酸



【0770】 向(4-溴-6-氟-吲哚-1-基)-三異丙基-矽烷(15.00 g，40.5 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2.0 M在四氫呋喃/正庚烷乙苯中，30.4 mL，60.7 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌40分鐘，

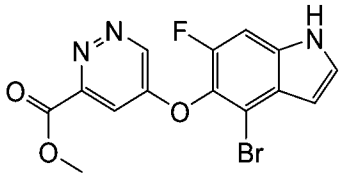
用硼酸三異丙酯(14 mL，60.7 mmol)處理，然後升溫至室溫且再攪拌2小時。將反應混合物用水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(10.00 g，21.7 mmol，54%)。LC-MS: MS (ESI): 414, 416 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物160. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-硫代甲醯胺



【0771】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲醯胺(中間物160B，1.20 g，3.42 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加五硫化二磷(1.52 g，6.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(60 mL)淬滅且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(680 mg，1.76 mmol，52%)。LC-MS: MS (ESI): 367, 369 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法21)。

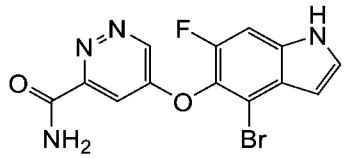
中間物160A. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲酸甲酯



【0772】 向5-氯嗒嗪-3-甲酸甲酯(2.30 g，13.3 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-醇(5.15 g，13.3 mmol)及碳酸銫(6.51 g，20.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6小時，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫

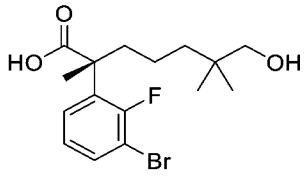
酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(4.10 mmol，31%)。LC-MS: MS (ESI): 366, 368 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：75% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物160B. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲醯胺



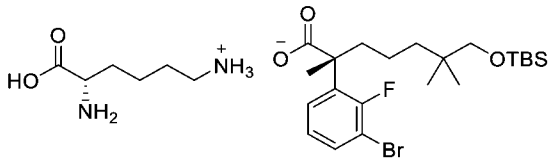
【0773】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(2.00 g，4.10 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氨溶液(28%在水中，15 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(80 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.20 g，3.25 mmol，79%)。LC-MS: MS (ESI): 351, 353 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：75% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物161. (R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



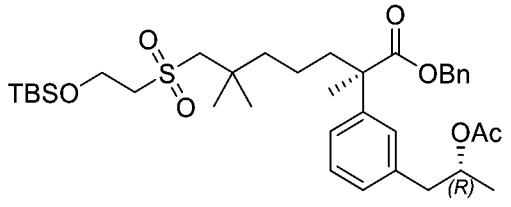
【0774】 將(R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-5-胺基-5-羧基戊-1-銨(中間物161A，32.70 g，52.6 mmol)在鹽酸/1,4-二噁烷(4.0 M，200 mL，800 mmol)中之混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-35%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(18.00 g，49.8 mmol，95%)。LC-MS: MS (ESI): 383, 385 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.06分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法35)。

中間物161A. (R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-5-胺基-5-羧基戊-1-銨



【0775】 向(2S)-2,6-二胺基己酸(18.24 g，125 mmol)在乙醇/H_2O (v/v = 9/1，600 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物40-1，56.50 g，119 mmol)在乙醇/H_2O (v/v = 9/1，600 mL)中之溶液。將混合物在60°C下攪拌1小時，然後緩慢冷卻至室溫，且在室溫下再攪拌16 h。將固體藉由過濾收集，且用乙醇/水(v/v = 9/1，100 mL)洗滌，並且在40°C下真空乾燥2小時，得到呈白色固體之標題化合物(27.50 g，44.2 mmol，37%)。LC-MS: MS (ESI): 475, 477 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法35)。手性HPLC方法：管柱：IC-3 4.6*100 mm 3 μm；採集方法設置：IC 10% B2；共溶劑：EtOH[1%氨在MeOH中(7M)]；注入體積：5.00 μL；通道名稱：PDA Ch2 214 nm @ 4.8 nm；運行時間：2.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。滯留時間 = 0.679 min，純度：>99% (214 nm)。

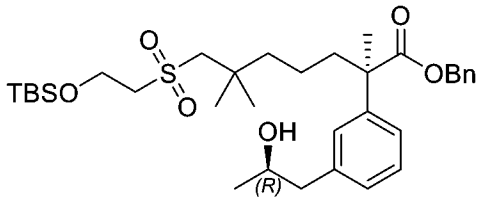
中間物162. (R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0776】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(**中間物162A**，1.20 g，1.94 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.82 mL，5.82 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.024 g，0.194 mmol)及乙酸酐(0.276 mL，2.90 mmol)。將反應混合物在室溫

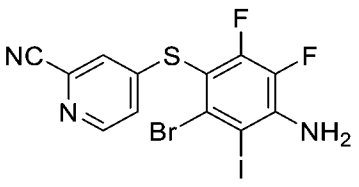
下攪拌2小時，用水(15 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。然後殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~20%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.12 g，1.69 mmol，87%)。LC-MS: MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物162A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2-羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



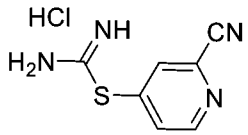
【0777】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5.00 g，7.28 mmol)在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(950 mg，14.6 mmol)、碘化鈉(270 mg，1.82 mmol)、吡啶(0.12 mL，1.46 mmol)、碘化鎳(230 mg，0.728 mmol)、三乙胺鹽酸鹽(1 g，7.28 mmol)、2,2'-聯吡啶(110 mg，0.728 mmol)及(R)-(+)-環氧丙烷(10.0 eq，5.2 mL，72.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且用水(100 mL)淬滅。將形成之固體藉由過濾移除。將濾液藉由乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~40%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.70 g，2.75 mmol，38%)。LC-MS: MS (ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.23分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物163. 4-((4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯基)硫基)吡啶甲腈



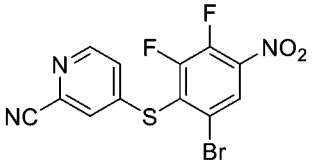
【0778】 向4-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物163C，33.00 g，96.4 mmol)在乙酸(250 mL)中之攪拌溶液中添加N-碘琥珀醯亞胺(25.0 g，111 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3小時且冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，用碳酸氫鈉沖洗且乾燥，得到呈純淨單一區域異構物之標題化合物(35.00 g，74.8 mmol，78%，黃色固體)。LC-MS: MS (ESI): 468, 470 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.24分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物163A. 硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽



【0779】 將4-氯吡啶-2-甲腈(100.00 g，722 mmol)及硫脲(57.69 g，758 mmol)在乙醇(300 mL)中之懸浮液加熱至回流2小時，冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，用乙醇沖洗且真空乾燥，得到呈綠色固體之標題化合物(134.00 g，593 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：0.35分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

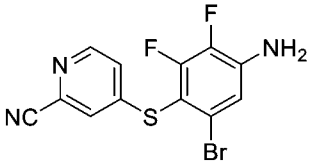
中間物163B. 4-((6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈



【0780】 在室溫下向硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽(中間物163A，50 g，232.9 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(1000 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(233 mL，466 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，在-60℃下用1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基-苯(59.6 g，233 mmol)處理，且在此溫度下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯(1500 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(330 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈不可分離之固體之標題化合物及其區域異構物(40 g，46%)。

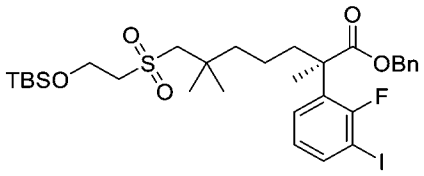
LC-MS: MS (ESI): 372, 374 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85/1.91分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法021)。

中間物163C. 4-((4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯基)硫基)吡啶甲腈



【0781】 在室溫下向4-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物163B，67 g，180.04 mmol)在乙酸(670 mL)中之攪拌溶液中添加Fe (30 g，540.12 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物及其區域異構物(51 g，80%)。LC-MS: MS (ESI): 342, 344 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：85% (254 nm) (LC-MS方法003)。

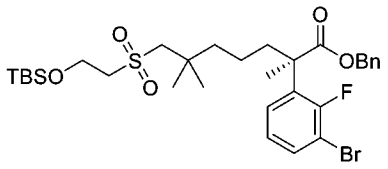
中間物164. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0782】 將(2R)-2-(3-溴-2-氟-苯基)-7-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-2,6,6-三甲基-庚酸苄酯(中間物164A，1.50 g，2.28 mmol)及N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(0.2000 eq，64 mg，0.456 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加碘化銅(I) (44 mg，0.228 mmol)及碘化鈉(684 mg，4.56 mmol)。將混合物在110°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，過濾。將濾餅用1,4-二噁烷(10 mL)洗滌。將合併之濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含15-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.20 g，1.70 mmol，75%)。LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.46分鐘，純度：97% (214

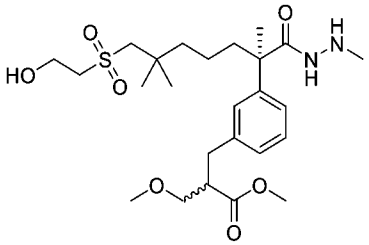
nm) (LC-MS方法004)。

中間物164A：(R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0783】 向(2R)-2-(3-溴-2-氟-苯基)-7-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-2,6,6-三甲基-庚酸苄酯(14.50 g，23.2 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加四水合鉬酸銨(0.200 eq，5.73 g，4.63 mmol)在過氧化氫(30%在水中，20 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(400 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(15.00 g，22.8 mmol，98%)。LC-MS: MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

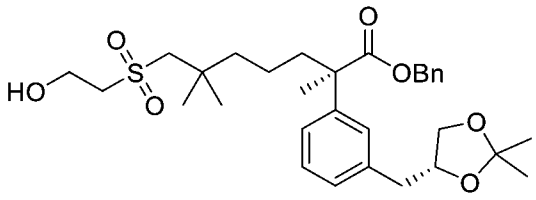
中間物165A (非鏡像異構物1)及165B (非鏡像異構物2)。2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2。



【0784】 2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物137-4，2.40 g，4.66 mmol)之兩種非鏡像異構混合物在以下條件下進行SFC手性分離：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm，柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/乙醇(添加劑：0.5%氨在甲醇中(7M))＝60/40，流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214

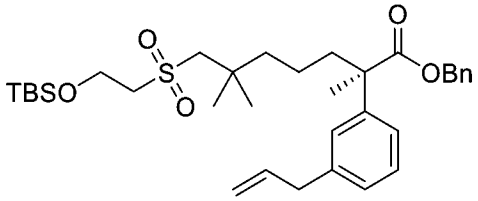
nm；循環時間：3.6分鐘；樣品溶液：2400 mg溶解在40 mL甲醇中，注入體積：1.0 mL。第一溶析物(1.0 g，1.94 mmol，42%，ee：>99%)稱為中間物165A；第二溶析物(1.1 g，2.1 mmol，46%，ee：>99%)稱為中間物165B。手性HPLC條件：管柱名稱：AD-H 4.6*100 mm, 5 μm；移動相：二氧化碳/乙醇[添加劑：1%氨在甲醇中(7M)]；注入體積：5.00 μL；通道名稱：PDA Ch1 214 nm @ 4.8 nm；運行時間：4.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi。滯留時間：中間物165A：1.49分鐘；中間物165B：2.17分鐘。

中間物166. (R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0785】 向中間物166B (500 mg，0.787 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(3.0 mL)及對甲苯磺酸一水合物(30 mg，0.157 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(400 mg，0.708 mmol，90%，約7:3 R及S之混合物於1,3-二氧戊環)。LC-MS: MS (ESI): 583 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法017)。

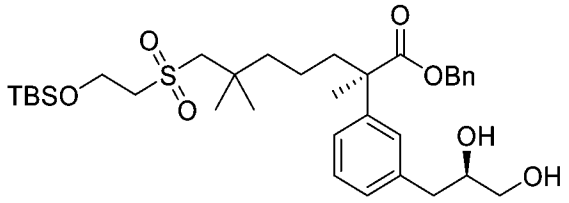
中間物166A. (R)-2-(3-烯丙基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0786】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯

基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，1.00 g，1.46 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.49 g，2.91 mmol)、CsF (887 mg，5.84 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0.17 g，0.146 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(600 mg，0.937 mmol，68%)。LC-MS: MS (ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法004)。

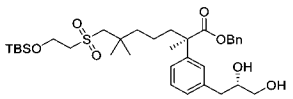
中間物166B. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2,3-二羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0787】 向中間物166A (500 mg，0.833 mmol)在水(5.6 mL)及三級丁醇(5.6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(346 mg，2.86 mmol)、鐵氰化鉀(3.00 eq，825 mg，2.506 mmol)、碳酸氫鈉(210 mg，2.506 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (65 mg，0.0833 mmol)、鋨酸鉀二水合物(015.4 mg，0.042 mmol)及甲磺醯胺(80 mg，0.833 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌18小時，用亞硫酸鈉水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(500 mg，0.787 mmol，94%，約7:3 R及S之混合物於二醇位置)。LC-MS: MS (ESI): 657 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法017)。手性HPLC條件：管柱：OJ-H (250*4.6 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 90:10；溫度：40°C；流率：1.0

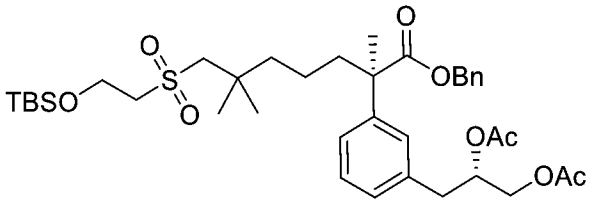
mL/min；偵測器波長：214 nm & 254 nm；儀器：SHIMADZU；注入體積：8 μL。滯留時間：9.45分鐘(相對於S異構物：7.26分鐘)

【0788】 基於針對中間物166B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
166B-1*		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(約7:3 S:R於二醇位置)	657 $[M+Na]^+$ RT：2.09 min。(LC-MS方法4)

*注：使用了(DHQ)2PHAL。

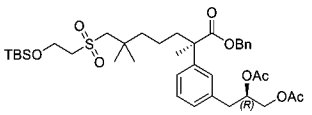
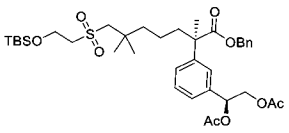
中間物167. 二乙酸(S)-3-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯



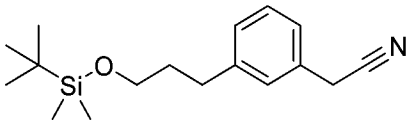
【0789】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物166B-1，32.3 g，50.9 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(42 mL，305.4 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.25 g，10.1 mmol)及乙酸酐(14.5 mL，151 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120.0 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(33.7 g，46.9 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 741 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。

【0790】 基於針對中間物167描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

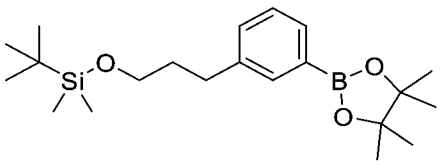
167-1		二乙酸(R)-3-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R於二醇位置)	741 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法4)
167-2		二乙酸(S)-1-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯	727 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法003)

中間物168. 2-(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)乙腈



【0791】 向(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)硼酸 (中間物168B，5 g，16.99 mmol)在甲苯(36 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加2-胺基乙腈鹽酸鹽(3.14 g，33.98 mmol)及亞硝酸鈉 (2.93 g，42.48 mmol)。將混合物加熱至75℃且攪拌8小時，冷卻至室溫，倒入100 mL水中，且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(100-200目矽膠，梯度：含50-100%乙酸乙酯之庚烷)純化，得到4.4 g (90%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 290 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (220 nm)。滯留時間：3.09分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.63-2.58 (m, 2 H), 1.75-1.70 (m, 2 H), 0.85 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H) ppm。

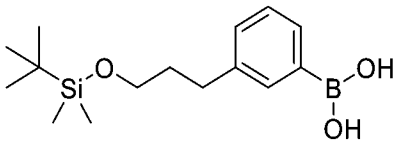
中間物168A. 三級丁基二甲基(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)丙氧基)矽烷



【0792】 在氬氣下在室溫下向(3-(3-溴苯基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(30 g，0.091 mol)在1,4-二噁烷(600 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (34.69 g，0.136 mol)、乙酸鉀(13.4 g，0.13

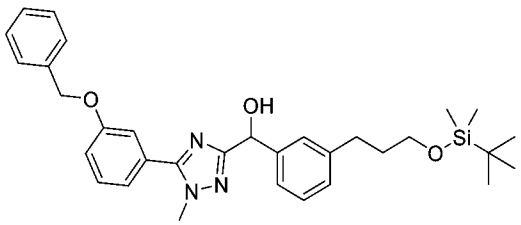
mol，1.5 eq)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (3.3 g，0.004 mol，0.05 eq)。將反應混合物加熱至80°C且攪拌16小時，用水(300 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由管柱層析法(100-200目矽膠)用含5%乙酸乙酯之庚烷溶析進行純化，得到29.4 g (86%)之呈無色液體之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 377 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (220 nm)。滯留時間：3.66分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

中間物168B. (3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)硼酸



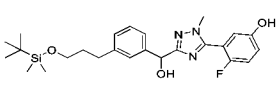
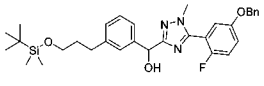
【0793】 向((3-(3-溴苯基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(10 g，30.36 mmol)、四羥基二硼(4.08 g，45.54 mol)及乙酸鉀(7.45 g，75.91mmol)在四氫呋喃(50 mL)及甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷(1.24 g，1.52 mmol)。將反應混合物加熱至80°C且攪拌2小時，用鹽水/水(1:1)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(100-200目矽膠，梯度：含50-100%乙酸乙酯之庚烷)純化，得到6.2 g (69%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 295 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (220 nm)。滯留時間：2.74分鐘(LC-MS方法045)。

中間物169. [5-(3-苄氧基苯基)-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基丙基]苯基]甲醇



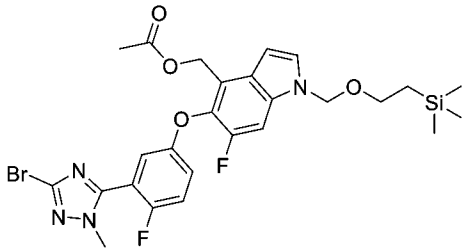
【0794】 向5-(3-苄氧基苯基)-3-溴-1-甲基-1,2,4-三唑(200 mg，0.58 mmol)在3 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰(1.04 mmol；0.8 ml 1.3 M四氫呋喃溶液)。將混合物在0℃下攪拌15 min，且在室溫下攪拌1小時，然後用含3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯甲醛(200 mg，1.24 mmol)之3 mL四氫呋喃處理。將混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，乙酸乙酯/正庚烷 = 1:1)純化，得到316 mg (65%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 544 m/z $[M+H]^+$；純度：96% (220 nm)；滯留時間：3.26分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.43-7.31 (m, 10H), 7.122-7.16 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm。

【0795】 利用針對中間物169描述之相似程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
169-1		3-(3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(羥基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯酚	472 $[M+H]^+$；RT：2.74 (LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 0.85 (s, 9H) 0.3 (s, 6H) ppm。
169-2		(5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-	562 $[M+H]^+$；RT：3.25 (LC-MS方法45)

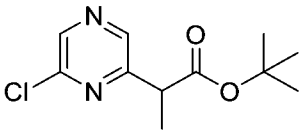
		基)(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)甲醇	

中間物170. 乙酸[5-[3-(5-溴-2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4-氟-苯氧基]-6-氟-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲哚-4-基]甲酯



【0796】 向(5-(3-(3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲醇(10.3 g，18.21 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(4.9 g，36.7 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌冷卻(0°C)之溶液中滴加乙醯氯(2.2 g，27.75 mmol)。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，然後用0.1M鹽酸、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。將分離之有機層通過矽膠過濾，再用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到10.75 g (97%) 之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 607, 609 m/z $[M+H]^+$；純度：96% (220 nm)；滯留時間：3.01分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d^6) δ 7.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.45-5.41 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), , 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.05 (m, 9H) ppm。

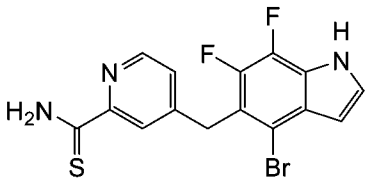
中間物171. 2-(6-氯吡嗪-2-基)丙酸三級丁酯



【0797】 在氮氣氛圍下向雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1M在四氫呋喃中，201 mL，201 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(-10°C)之溶液中添加含丙酸

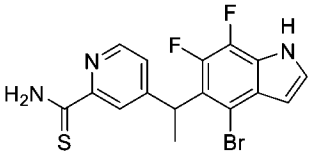
三級丁酯(10 mL，67.1 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。將反應在-10℃下攪拌40分鐘。向反應混合物中滴加含2,6-二氯吡嗪(10.00 g，67.1 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(9.50 g，58%)。LC-MS: MS (ESI): 243 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法003)。

中間物172. 4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺

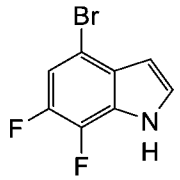


【0798】 在室溫下向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈(中間物172D，0.55 g，1.09 mmol)在二甲基甲醯胺(6 mL)及水(0.6 mL)中之攪拌溶液中添加硫氫化鈉(0.37 g，6.54 mmol)及氯化鎂(0.31 g，3.27 mmol)。將反應攪拌2小時，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(0.35 g，84%)。LC-MS: MS (ESI): 382, 384 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法43)。

【0799】 利用針對中間物172描述之相似程序製備以下中間物。

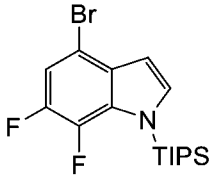
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
172-1		4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代甲醯胺	396, 398 $[M+H]^+$；RT：1.70 (LC-MS方法40)。

中間物172A. 4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚



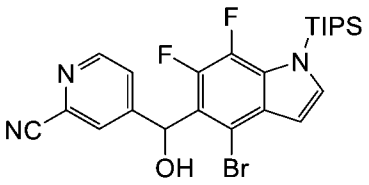
【0800】 向5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯(20.00 g，84.0 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-50℃)之溶液中滴加乙烯基溴化鎂(1M在四氫呋喃中，210 mL，210 mmol)之溶液。將反應混合物在-50℃下攪拌1小時，然後用飽和氯化銨(300 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-3%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.20 g，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (bs, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H) ppm。

中間物172B. 4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



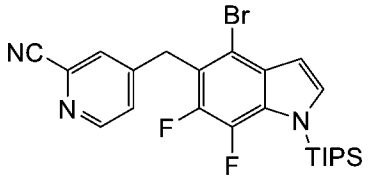
【0801】 向4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚(中間物172A，5.00 g，21.5 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫化鈉(0.90 g，22.6 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，然後用氯三異丙基矽烷(4.57 g，23.7 mmol)處理。將反應溶液在室溫下攪拌1小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-1%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.85 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.14 (d, J = 7.6 Hz, 18H) ppm。

中間物172C. 4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈



【0802】 向4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物172B，1.80 g，4.63 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，2.8 mL，5.56 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後用4-甲醯基吡啶-2-甲腈(0.67 g，5.10 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌2小時。將反應溶液用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.80 g，73%)。LC-MS: MS (ESI): 520, 522 *m/z* $[M+H]^+$；純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法40)。

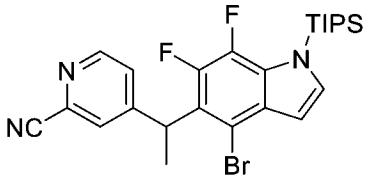
中間物172D. 4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈。



【0803】 在氬氣下向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈(中間物172C，1.80 g，3.46 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化磷(2.0 mL，20.8 mmol)。將混合物在60°C下攪拌40小時，用水(45 mL)淬滅且用碳酸鈉水溶液鹼化直至pH約11，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-14%乙酸乙酯之石油醚溶

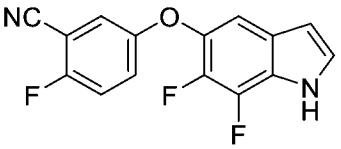
析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(0.94 g，45%，LC-MS: MS (ESI): 504 *m/z* $[M+H]^+$，純度：84% (214 nm)。滯留時間：2.33分鐘(LC-MS方法40))及呈白色固體之4-((4-溴-6,7-二氟-1H-indol-5-基)甲基)吡啶甲腈(270 mg，17%，LC-MS: MS (ESI): 504, 506 *m/z* $[M+H]^+$，純度：76% (214 nm)。滯留時間：1.61分鐘(LC-MS方法40))。

中間物173. 4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶甲腈



【0804】 在-78°C時向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈(中間物172D，2.60 g，5.15 mmol)在乾燥四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(3.6 mL，7.22 mmol)。將混合物在0°C下攪拌0.5小時，冷卻至-78°C且用碘甲烷(0.45 mL，7.22 mmol)處理。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水淬滅，用1 M鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物(2.50 g，96%)。LC-MS: MS (ESI): 518, 520 *m/z* $[M+H]^+$；純度：86% (214 nm)。滯留時間：2.75分鐘(LC-MS方法40)。

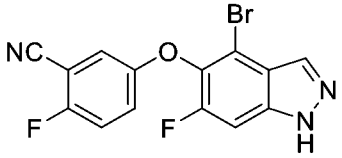
中間物174. 5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0805】 向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1，1.10 g，3.00 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，約50%濕，319 mg)及碳酸氫鈉(503 mg，5.99 mmol)。將混合物在室溫及壓力下在氫氣下攪拌1小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物

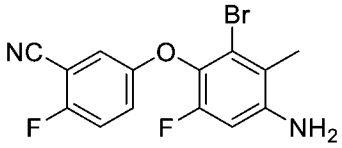
(700 mg，79%)。LC-MS: MS (ESI): 289 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法40)。

中間物175. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



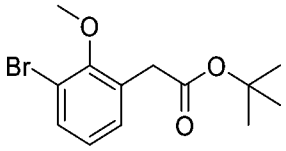
【0806】 向5-(4-胺基-2-溴-6-氟-3-甲基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物175A，5.5 g，16.2 mmol)在乙酸(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加亞硝酸鈉(1.2 g，16.2 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，用水(250 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(5 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (254 nm)。滯留時間：1.55分鐘(LC-MS方法42)。

中間物175A. 5-(4-胺基-2-溴-6-氟-3-甲基苯氧基)-2-氟苯甲腈



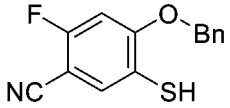
【0807】 向5-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈**(中間物2B**，30.00 g，81.3 mmol)在乙酸(180 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(13.62 g，244 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物過濾且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(500 mL)中。將所得之溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物與含10%乙酸乙酯之石油醚一起研磨，得到標題化合物(29.00 g，85.5 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 339, 341 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法42)。

中間物176. 2-(3-溴-2-甲氧基苯基)乙酸三級丁酯



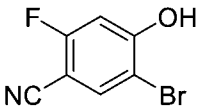
【0808】 向2-(3-溴-2-甲氧基-苯基)乙酸(23.00 g，97.9 mmol)在四氫呋喃(200 mL)及三級丁醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯(1.50 eq，34 mL，147 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(3.59 g，29.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5小時，用200 ml水淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 200 ml)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相層析法(用30:70 水:乙腈溶析)純化，得到標題化合物(9.01 g，62%)。LC-MS: MS (ESI): 301, 303 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177. 4-(苄氧基)-2-氟-5-巰基苯甲腈



【0809】 向4-(苄氧基)-2-氟-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈(中間物177C，40 g，105 mmol)在三氟乙酸(80 ml)中之攪拌溶液中添加茴香醚(8 ml)。將反應在氬氣下在50℃下攪拌4小時且濃縮，得到粗標題化合物(50.00 g，70%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 260 m/z $[M+H]^+$，純度：38% (254 nm)。滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法40)。

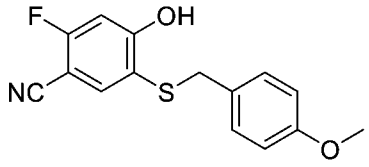
中間物177A. 5-溴-2-氟-4-羥基苯甲腈



【0810】 向2-氟-4-羥基-苯甲腈(90 g，656 mmol)在乙腈(600 ml)中之攪拌溶液中添加N-溴-琥珀醯亞胺(116.8 g，656 mmol)及三氟甲磺酸(60 mL，676 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，且用乙酸乙酯(1500 ml)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合

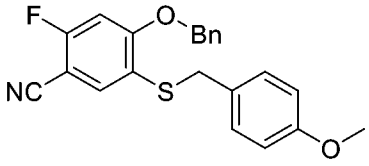
物(35.00 g，25%)。LC-MS: MS (ESI): 216, 218 m/z $[M+H]^+$，純度：86% (254 nm)。滯留時間：1.33分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177B. 2-氟-4-羥基-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈



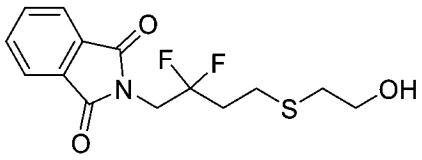
【0811】 向5-溴-2-氟-4-羥基苯甲腈(中間物177A，35.00 g，162 mmol)、Xantphos (9.38 g，16.2 mmol)、4-甲氧基苄硫醇(2.00 eq，45 mL，324 mmol)及三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (7.42 g，8.10 mmol)在1,4-二噁烷(600 ml)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(56 mL，324 mmol)。將反應在氬氣下在100°C下攪拌16小時。將所得之混合物溶於乙酸乙酯(1000 ml)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(30.00 g，64%)。LC-MS: MS (ESI): 288 m/z $[M-H]^+$，純度：51% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177C. 4-(苄氧基)-2-氟-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈



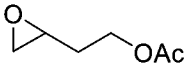
【0812】 向2-氟-4-羥基-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈(中間物177B，46.88 g，162 mmol)及溴化苄(39 ml，324 mmol)在丙酮(600 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(44.79 g，324 mmol)。將反應在氬氣下在室溫下攪拌16小時。將所得之混合物溶於乙酸乙酯(1000 ml)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(40.00 g，65%)。LC-MS: MS (ESI): 402 m/z $[M+Na]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.18分鐘(LC-MS方法40)。

中間物178. 2-(2,2-二氟-4-((2-羥乙基)硫基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



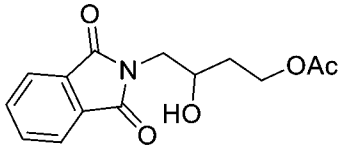
【0813】 向2-(2,2-二氟-4-碘丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物178F，7.40 g，20.3 mmol)及碳酸鉀(3.04 g，22.0 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加2-巯基乙醇(2.6 mL，36.6 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌8小時。將混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含20-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(5.70 g，84%)。LC-MS: MS (ESI): 338 m/z $[M+Na]^+$，純度：94% (214 nm)，滯留時間：1.70分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178A. 乙酸2-(環氧乙烷-2-基)乙酯



【0814】 向乙酸丁-3-烯-1-基酯(60.00 g，526 mmol)在乾燥二氯甲烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(181.3 g，1052 mmol)。將反應在室溫下攪拌8小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾餅用飽和碳酸鈉(500 mL x 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用10:1 石油醚:乙酸乙酯溶析)純化，得到標題化合物(45.00 g，46%)。LC-MS: MS (ESI): 131 m/z $[M+H]^+$，滯留時間：1.29分鐘(LC-MS方法004)。

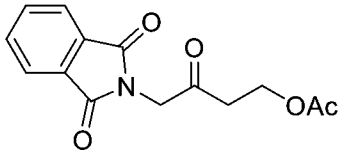
中間物178B. 乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丁酯



【0815】 向乙酸2-(環氧乙烷-2-基)乙酯(中間物178A，40.00 g，307 mmol)在乾燥2-丙醇(1500 mL)中之攪拌溶液中添加酞醯亞胺(49.74 g，460.5 mmol)及吡啶(5.0 mL，61.5 mmol)。然後將混合物在80℃下加熱8小時且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(600 mL)中，過濾且濃縮，得到標題化合物(68.50 g，78%)，其不

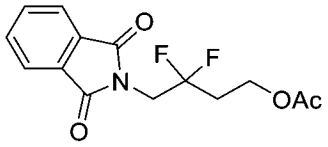
經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 278 m/z $[M+H]^+$，純度：69% (254 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法003)。

中間物178C.乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-側氧基丁酯



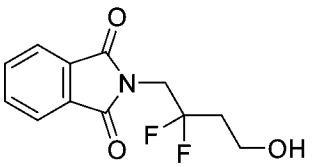
【0816】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丁酯(中間物178B，68.50 g，247 mmol)在乾燥二氯甲烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加1,1,1-三(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并二氧雜環戊烯-3-(1h)-酮(157.18 g，371 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，且將固體濾出。將濾液用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(45.00 g，63%)。LC-MS: MS (ESI): 276 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.59分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178D. 乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3,3-二氟丁酯



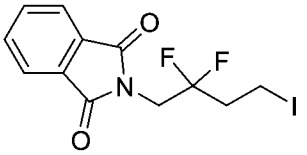
【0817】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-側氧基丁酯(中間物178C，65.00 g，236 mmol)在乾燥二氯乙烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫(305 mL，1653 mmol)。將反應在50°C下攪拌16小時，用水(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 1000 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(51.00 g，171 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 298 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178E. 2-(2,2-二氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



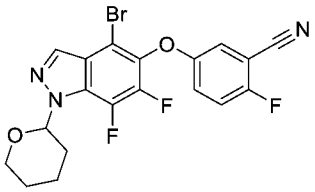
【0818】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3,3-二氟丁酯(中間物178D，41.00 g，138 mmol)在二氯甲烷(40 mL)及甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(4.9 mL，68.9 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌16小時。將所得之混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含20-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(21 g，42%，在2個步驟內)。LC-MS: MS (ESI): 256 m/z $[M+H]^+$，純度：70% (254 nm)，滯留時間：1.60分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178F. 2-(2,2-二氟-4-碘丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



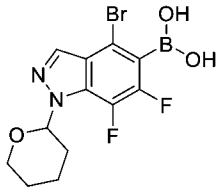
【0819】 向2-(2,2-二氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物178E，8.00 g，31.3 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(1.60 g，23.5 mmol)及三苯基膦(6.17 g，23.5 mmol)。將混合物在0°C下攪拌20分鐘，然後用碘(4.50 g，17.7 mmol)處理，且在室溫下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(7.40 g，60%)。LC-MS: MS (ESI): 366 m/z $[M+H]^+$，純度：92% (254 nm)，滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法51)。

中間物179. 5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0820】 向4-甲基苯磺酸(3-氰基-4-氟苯基)(2,4,6-三甲氧基苯基)-l3-碘烷酯(iodaneyl) (中間物179C，1.10 g，1.88 mmol)在丙酮(25 mL)中之攪拌溶液中添加4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-醇(中間物179B，0.69 g，2.07 mmol)及碳酸鉀(0.78 g，5.64 mmol)。將混合物在50°C下攪拌隔夜且過濾。將濾液用2N氫氧化鈉水溶液(2 x 20 mL)洗滌。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.38 g，45%)。LC-MS: MS (ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：92% (214 nm)，滯留時間：2.67分鐘(LC-MS方法32)。

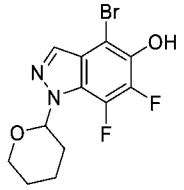
中間物179A. (4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)硼酸



【0821】 在-78°C下向4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(5.00 g，15.8 mmol)在四氫呋喃(75 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基醯胺鋰(9.5 mL，18.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌0.5小時，然後用硼酸三甲酯(5.3 mL，47.3 mmol)處理。將混合物在-78°C下攪拌15分鐘，用飽和氯化銨(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(30 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.82 g，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92-5.69 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.12-1.73 (m, 1H), 1.62-

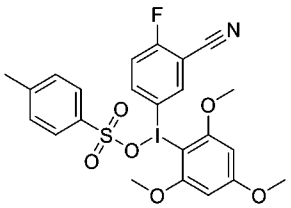
1.51(m, 2H) ppm。

中間物179B. 4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-醇



【0822】 向(4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)硼酸(中間物179A，200 mg，0.554 mmol)在乙醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(0.15 mL，4.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且用乙酸乙酯(3 x 20 m)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(123 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 331, 333 *m/z* $[M-H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法51)。

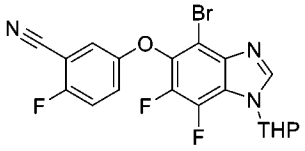
中間物179C. 4-甲基苯磺酸(3-氰基-4-氟苯基)(2,4,6-三甲氧基苯基)-l3-碘烷酯



【0823】 向2-氟-5-碘苯甲腈(2.00 g，8.10 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(1.56 g，8.18 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(1.41 g，8.18 mmol)。將反應在55°C下攪拌30分鐘，然後用1,3,5-三甲氧基苯(1.42 g，8.42 mmol)處理。將混合物在55°C下再攪拌30分鐘且濃縮。將殘留物與甲基三級丁基醚一起研磨。將沉澱藉由過濾收集，與甲基三級丁基醚一起研磨，且乾燥，得到呈固體之標題化合物(1.87 g，39%)。LC-MS: MS (ESI): 416 *m/z* $[M-OTs]^+$，純度：92% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法32)。

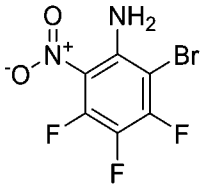
中間物180. 5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)

氧基)-2-氟苯甲腈



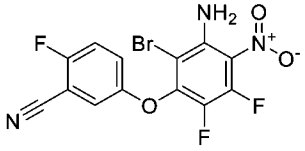
【0824】 向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180D，1.88 g，5.11 mmol)在乙腈(300 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(2.3 mL，25.5 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎓(128 mg，0.511 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後在40°C下加熱2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.20 g，95%)。LC-MS: MS (ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：93% (214 nm)，滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法43)。

中間物180A. 2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯胺



【0825】 在室溫下向3,4,5-三氟-2-硝基苯胺(2.00 g，10.4 mmol)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中滴加溴(0.64 mL，12.5 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，倒入冰水(80 ml)中，且靜置隔夜。將形成之黃色固體藉由過濾收集，用水洗滌且乾燥，得到呈黃色固體之2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基-苯胺(2.00 g，71%)。LC-MS: MS (ESI): 271, 273 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89% (254 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法43)。

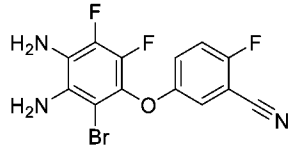
中間物180B. 5-(3-胺基-2-溴-5,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0826】 在0°C下向2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯胺(中間物180A，20.00 g，73.8 mmol)在二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加2-氟-5-羥基-苯甲腈(9.1 g，66.4

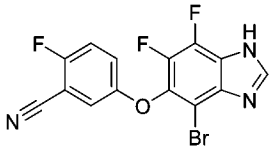
mmol)及碳酸鉀(115.3 g，111 mmol)。將混合物在0℃下攪拌2小時，用水(400 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱x 2，且用含0-80%二氯甲烷之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(20.00 g，70%)。LC-MS: MS (ESI): 388, 390 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法003)。

中間物180C. 5-(3,4-二胺基-2-溴-5,6-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0827】 向5-(3-胺基-2-溴-5,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180B，21.00 g，54.1 mmol)在乙酸(400 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(9.07 g，162 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用水(800 mL)及乙酸乙酯(400 mL)稀釋且過濾以移除固體。將濾液用乙酸乙酯(5 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(16.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法43)。

中間物180D. 5-((4-溴-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

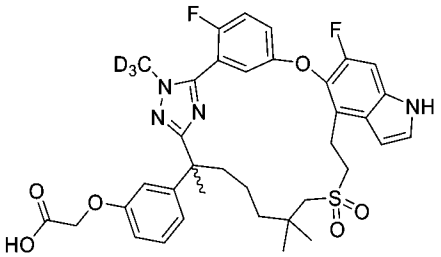


【0828】 向5-(3,4-二胺基-2-溴-5,6-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180C，2.00 g，5.58 mmol)在二甲基甲醯胺(8 mL)中之攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(1.2 mL，11.2 mmol)及含4.0 M氯化氫溶液之1,4-二噁烷(1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後倒入水(100 mL)中。將形成之黃色固體藉由過濾收集。將濾餅用水(3 x 5.0 mL)洗滌且乾燥，得到呈淺黃色固體之標題化合物(2.00 g，97%)。

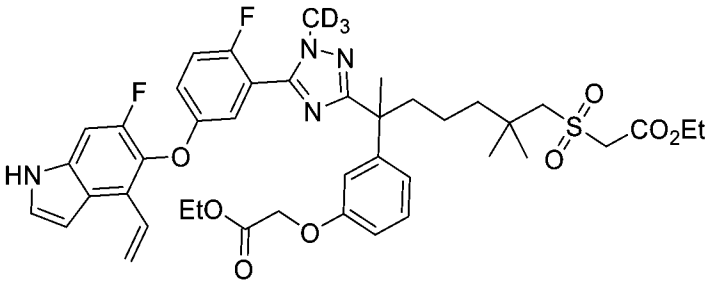
LC-MS: MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (254 nm)，滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法43)。

製備例示化合物

實例1. 2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸之鏡像異構物

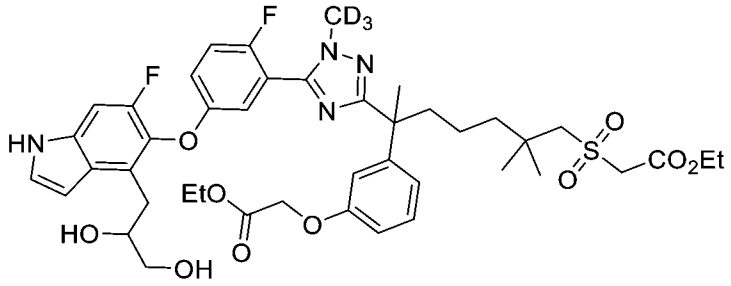


2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



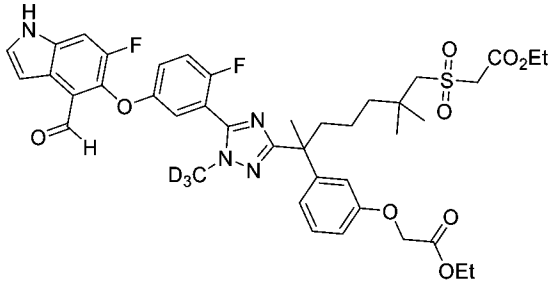
【0829】 步驟A：向2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45，2.50 g，4.70 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸乙酯氫碘酸鹽(中間物14，2.66 g，5.63 mmol)。將反應在80°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫，且在1.0 N鹽酸(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(1.51 g，40%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((6-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



【0830】 步驟B：向2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟A產物，1.51 g，1.86 mmol)在丙酮(60 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉-*N*-氧化物之10%水溶液(0.617 mL，2.98 mmol)及四氧化鋨之0.2%水溶液(10.0 mL，20.0 mg，0.079 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(100 mL)之間分配。將有機層第二次(鹽水，1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(0.970 g，62%)。MS (ESI): 844 *m/z* $[M+H]^+$。

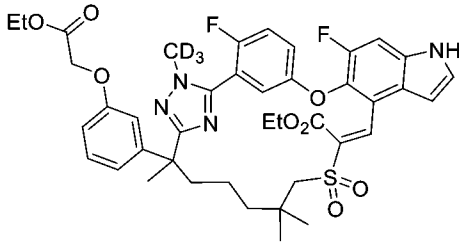
2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



【0831】 步驟C：向2-((6-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)

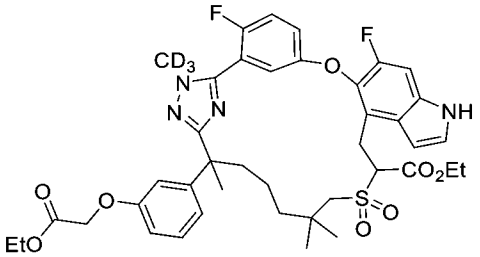
苯基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟B產物，0.970 g，1.15 mmol)在3:1 丙酮/水(40 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(0.738 g，3.45 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層第二次(水，1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈黃色固體之粗標題化合物(0.850 g，91%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 812 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



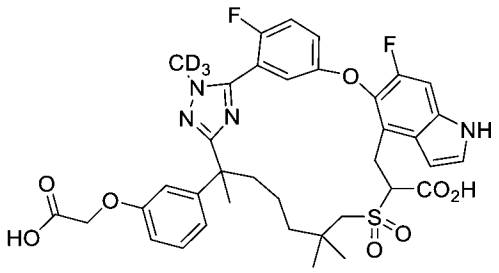
【0832】 步驟D：向粗步驟C產物(0.850 g，1.05 mmol)在甲苯(400 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(517 µL，0.446 g，5.23 mmol)及乙酸(60.1 µL，63.0 mg，1.05 mmol)。使反應達到110℃，且在此溫度下保持24小時。在此加熱階段後，將混合物冷卻至室溫且濃縮。將所得之殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，且將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗材料藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.430 g，52%)。MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



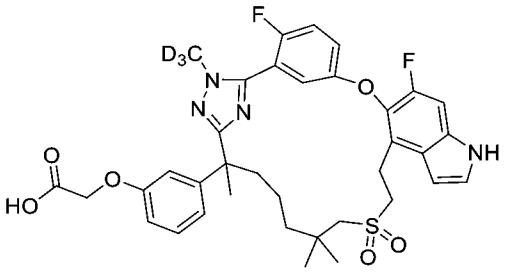
【0833】 步驟E：將步驟D產物(0.430 g，0.542 mmol)及10%碳載鈀(0.200 g)在乙醇(30 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外乙醇(共50 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.360 g，83%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 796 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(羧基甲氧基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1²,⁵.0¹⁵,²³.0¹⁶,²⁰]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



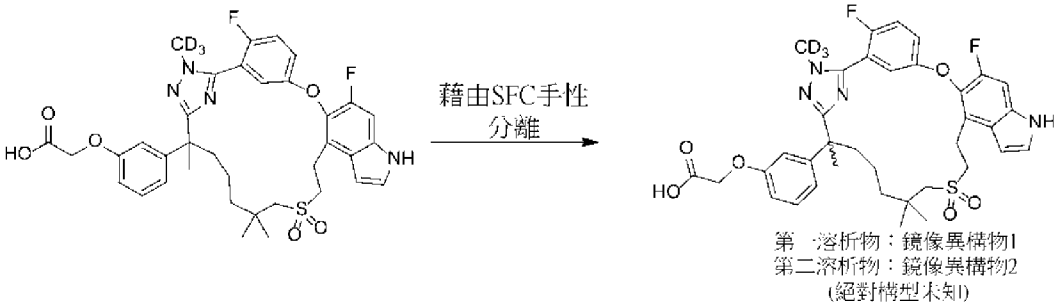
【0834】 步驟F：向粗步驟E產物(0.360 g，0.452 mmol)在3:1 四氫呋喃/甲醇(8 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(2.3 mL，2.3 mmol)。將反應在室溫下繼續隔夜，然後藉由LCMS進行分析且發現反應完全。在添加1.0 M鹽酸進行酸化(酸化至大約pH 4，藉由石蕊試紙)之後，將混合物用乙酸乙酯(1 x 30 mL)萃取。將有機層用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈白色固體之粗標題化合物(0.288 g，86%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$。

2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1²,⁵.0¹⁵,²³.0¹⁶,²⁰]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸



【0835】 步驟G：在室溫下向粗步驟F產物(0.288 g，0.389 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(271 µL，0.197 g，1.94 mmol)。將反應在90°C下加熱三小時，然後冷卻至室溫，且在1.0 N鹽酸(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗材料藉由自動急速層析法(20 g*矽膠管柱*，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.210 g，77%)。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物1A及1B *(2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸之鏡像異構物)*



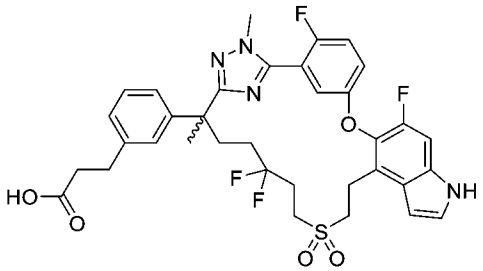
【0836】 步驟H：步驟G之外消旋產物(0.210 g，0.301 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 µm Chiralpak AD；樣品溶液：210 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/甲醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(74.9 mg，36%)，命名為**1A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(81.2 mg，39%)，命名為**1B**。

化合物1A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.33 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H),

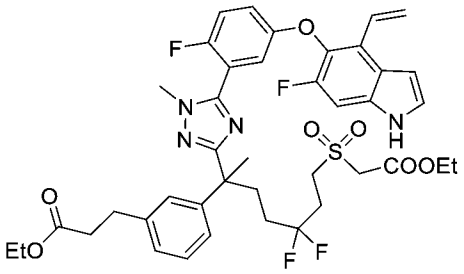
4.49 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm, 1.06 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.34分鐘，91.8%/93.6% (210/254 nm)。

化合物1B：^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.33 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.42 -3.37 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm, 1.06 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.34分鐘，97.6%/98.6% (210/254 nm)。

實例2. 3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物

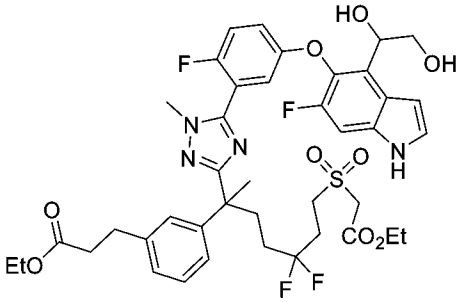


3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0837】 步驟A：向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14，0.900 g，1.91 mmol)在吡啶(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-1，1.02 g，1.91 mmol)及硫酸鎂(0.900 g，7.48 mmol)。使混合物達到80℃，且在此溫度下保持四小時。在冷卻至室溫之後，將反應在水(150 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 50 mL)合併，且用1.0 N鹽酸(2 x 50 mL)及鹽水(1 x 50 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之粗物質藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺棕色固體之標題化合物(0.901 g，58%產率)。MS (ESI): 813 *m/z* $[M+H]^+$。

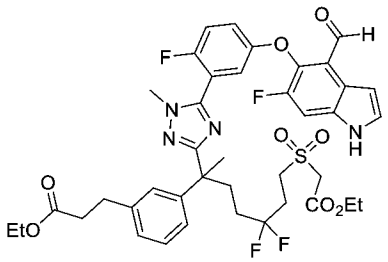
3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0838】 步驟B：向3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，0.900 g，1.11 mmol)在3:1 丙酮/水(20 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉-*N*-氧化物之4.0 M水溶液(0.83 mL，3.3 mmol)及四

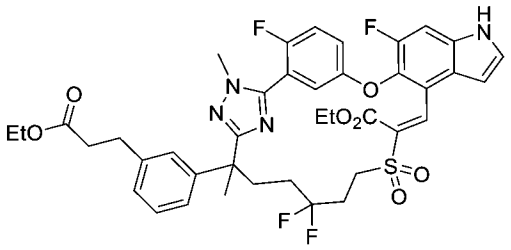
氧化銥之0.2%水溶液(0.60 mL，12 mg，47 μmol)。在室溫下六小時之後，將反應在乙酸乙酯(20 mL)及水(50 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 20 mL)合併，且用鹽水(1 x 20 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈泡沫固體之粗標題化合物(0.798 g，85%產率)，其不經純化即使用。MS (ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



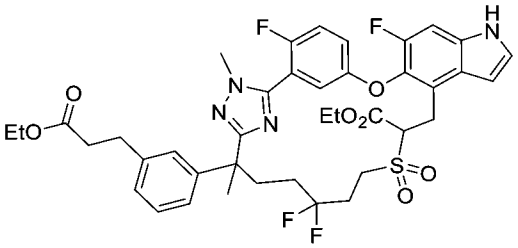
【0839】 步驟C：向粗3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，0.798 g，0.982 mmol)在3:1 丙酮/水(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加高碘酸鈉(0.420 g，1.96 mmol)。使反應升溫至室溫且再攪拌兩小時，然後在水(100 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 30 mL)合併，且用鹽水(1 x 30 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.624 g，78%產率)。MS(ESI): 815 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



【0840】 步驟D：向3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，0.624 g，0.766 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(75.7 μL，65.3 mg，0.766 mmol)及乙酸(219 μL，0.230 g，3.83 mmol)。將反應在110°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮。粗殘留物進行自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)，得到呈棕褐色固體之標題化合物(0.366 g，60%)。MS(ESI): 797 *m/z* $[M+H]^+$。

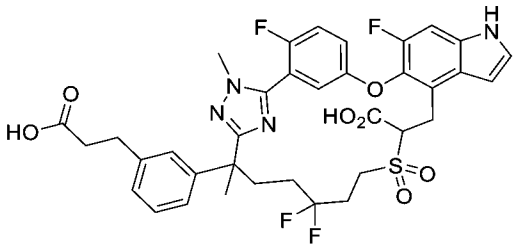
6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



【0841】 步驟E：將6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯(步驟D產物，0.366 g，0.459 mmol)及10%碳載鈀(0.350 g)在乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用甲醇(2 x 20 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.334 g，91%)，其不經純化即使用。MS

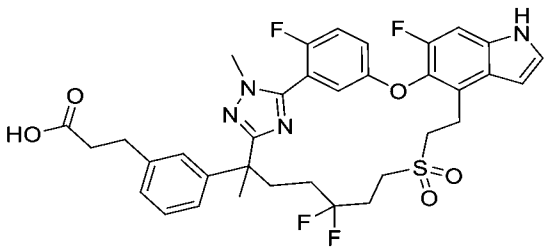
(ESI): 799 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0842】 步驟F：向粗6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯(步驟E產物，0.334 g，0.418 mmol)在3:1:1 四氫呋喃/甲醇/水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(87.7 mg, 2.09 mmol)。在室溫下三小時之後，將混合物用水(20 mL)稀釋且藉由滴加1.0 N鹽酸使呈酸性(pH 5-6)。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取且將合併之有機層用水(1 x 40 mL)及鹽水(1 x 40 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈泡沫固體之標題化合物(0.292 g，94%)。MS(ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$。

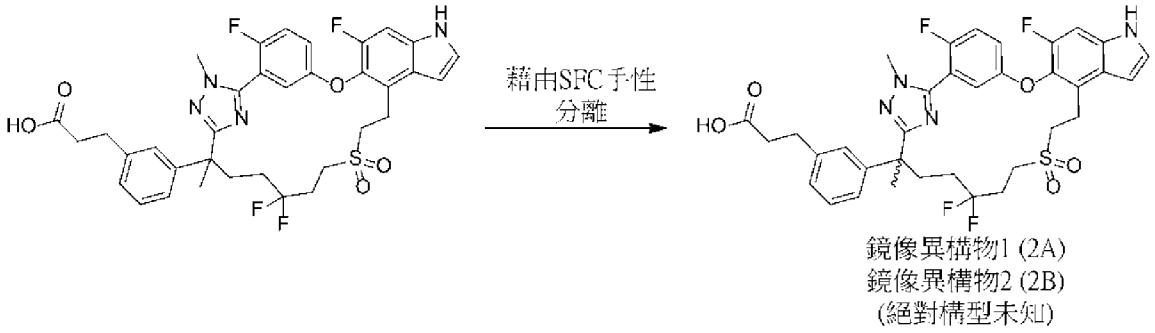
3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0843】 步驟G：向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-

12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟F產物，0.280 g，0.377 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(263 µL，0.191 g，1.89 mmol)。將反應在80°C下加熱六小時，然後冷卻至室溫，且在水(50 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 20 mL)合併，用鹽水(1 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.200 g，76%)。MS(ESI): 699 *m/z* [M+H]$^+$。

化合物2A及2B *(3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物)*

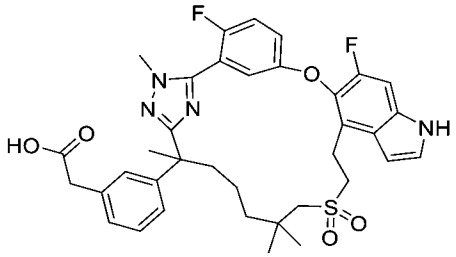


【0844】 步驟H：3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之外消旋產物(步驟G產物，0.200 g，0.286 mmol)使用Thar SFC-150儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 µm Chiralpak AD；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：100 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(80 mg，40%)，命名為**2A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(80 mg，40%)，命名為**2B**。

化合物2A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60-1.42 (s, 1H) ppm。MS(ESI): 699 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.33分鐘，>99.9%/96.0% (210/254 nm)。

化合物2B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.59-1.41 (s, 1H) ppm。MS(ESI): 699 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.33分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例3. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ^6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

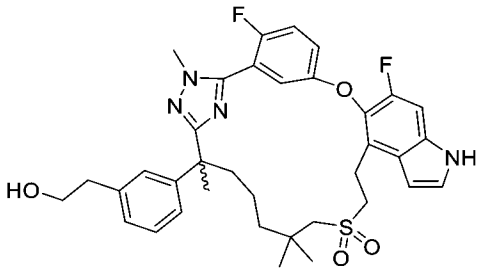


【0845】 將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-2，2.12 g，4.14 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟

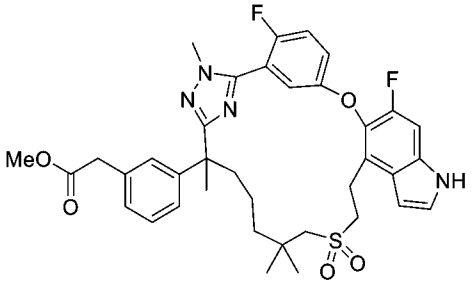
A - G)製備呈白色固體之標題化合物(**化合物3**) (0.199 g，0.23 mmol)。

化合物3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = *1.6* Hz, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.35分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例4. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ^6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇之鏡像異構物



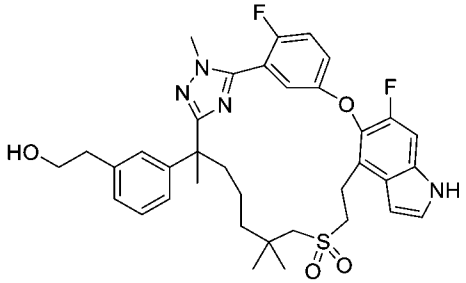
2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ^6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸甲酯



【0846】 步驟A：向**化合物3** (0.200 g，0.296 mmol)在甲醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加1-2滴(50-100 μL)濃硫酸。使反應在室溫下進行六小時，然後在水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 30 mL)

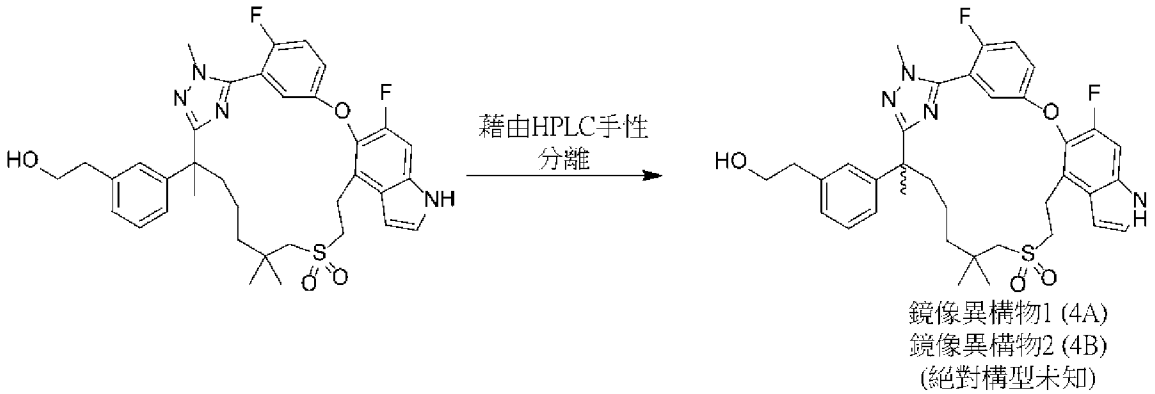
合併，用鹽水(1 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈灰白色固體之粗標題化合物(0.200 g，98%)，其不經純化即使用。MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$。

2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇



【0847】 步驟B：向粗步驟A產物(0.200 g，0.290 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(0.126 g，5.79 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在水(40 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 30 mL)合併，且用鹽水(1 x 30 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗殘留物，粗殘留物進行自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈白色固體之標題化合物(0.170 g，8%)。MS(ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物4A及4B *(2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇之鏡像異構物)*

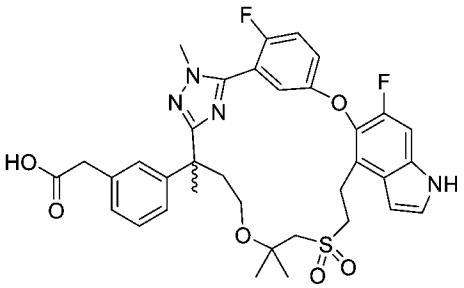


【0848】 步驟C：步驟B之外消旋產物(0.170 g，0.256 mmol)使用Gilson GX-281液體處理系統及以下分離條件進行手性HPLC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：170 mg溶解在甲醇(8 mL)中；注入體積：0.7 mL；溶析液：80:20 己烷/乙醇，含0.1%二乙胺改質劑；流率：50 ml/min；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(37 mg，22%)，命名為**4A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(45 mg，26%)，命名為**4B**。

化合物4A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.26 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.17 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.40分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

化合物4B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.27 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.17 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.40 min，99.1%/98.7% (210/254 nm)。

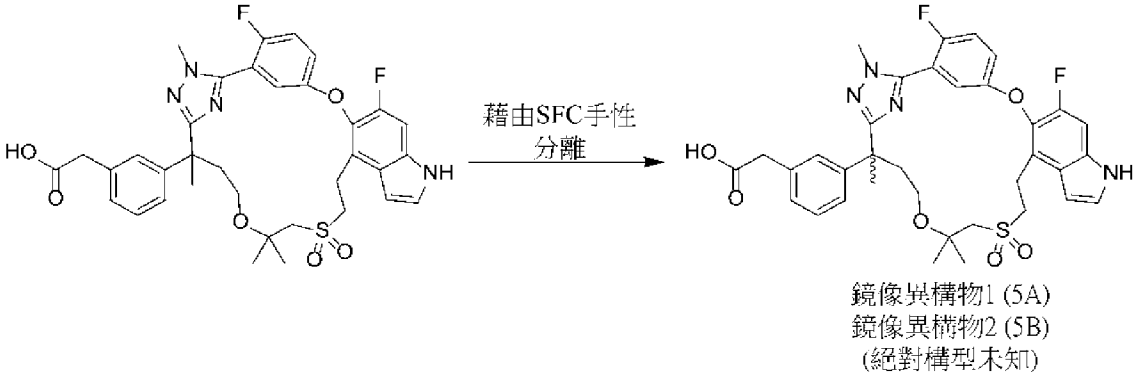
實例5. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸之鏡像異構物



2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

【0849】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((2-(3-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-3-甲基-4-(2-甲基肼基)-4-側氧基丁氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-3，1.92 g，3.73 mmol)，使用**實例1**中描述之反應程序順序(步驟A – G)製備呈白色固體之標題化合物(0.201 g，0.30 mmol)。

化合物5A及5B *(2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸之鏡像異構物)*



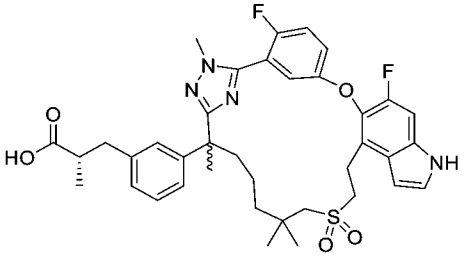
【0850】 步驟B：上述步驟A之外消旋產物(0.190 g，0.286 mmol)使用Thar SFC-150儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：Regis 20 x 250 mm x 10 μm (S,S)-Whelk-O 1；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：2.0 mL；溶析液：45:55 CO_2/異丙醇，含0.2%三氟乙酸添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：

35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(36.0 mg，19%)，命名為鏡像異構物1 (**化合物5A**)。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(40.3 mg，21%)，命名為鏡像異構物2 **(化合物5B)**。

化合物5A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.32 (m, partially obscured by CD_2HOD resonance, 4H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.26分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

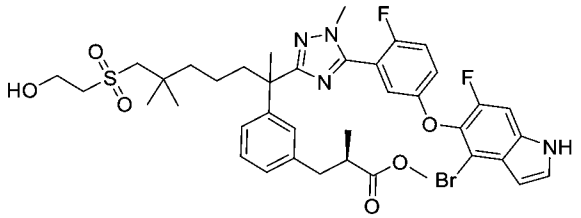
化合物5B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.31 (m, partially obscured by CD_2HOD resonance, 4H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.26分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例6. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物



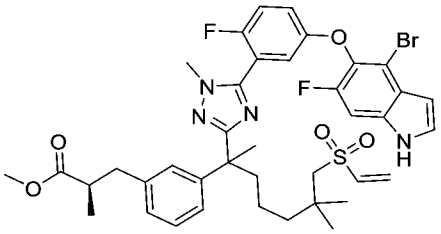
(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-

1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



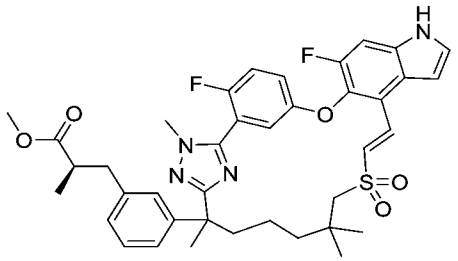
【0851】 步驟A：向(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69，7.81 g，16.1 mmol)在吡啶(100 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，9.30 g，17.7 mmol)。將混合物在80℃下加熱四小時，然後冷卻至室溫，且在1.0 M鹽酸(200 mL)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到固體，固體進行自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈棕褐色固體之標題化合物(7.92 g，60%)。MS(ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



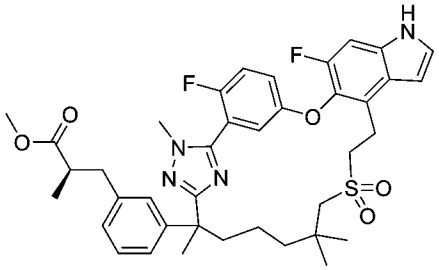
【0852】 步驟B：向步驟A產物(7.90 g，9.68 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(4.05 mL，2.94 g，29.1 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.825 µL，1.22 g，10.7 mmol)。在室溫下兩小時之後，將混合物在額外之二氯甲烷(150 mL)及鹽水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份鹽水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈棕褐色固體之標題化合物(6.50 g，84%)。MS(ESI): 797, 799 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【0853】 步驟C：將反應在乾燥氮氣之正壓下在手套箱中進行。向步驟B產物(6.50 g，8.15 mmol)在甲苯(1 L)中之攪拌溶液中添加雙(三三級丁基膦)鈀(0)(0.833 g，1.63 mmol)及三乙胺(11.4 mL，8.28 g，81.8 mmol)。將混合物在100°C下加熱兩小時，然後冷卻至室溫且濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到棕色固體。此粗物質進行自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈淡琥珀色固體之標題化合物(2.81 g，48%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【0854】 步驟D：將步驟C產物(2.80 g，3.91 mmol)及10%碳載鈀(0.800 g，50%水性分散液)在乙醇(50 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。將混合物在50°C下

加熱兩小時，然後冷卻至室溫且向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用乙醇(2 x 30 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(2.62 g，93%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2



非鏡像異構物1 (第一溶析異構物)
非鏡像異構物2 (第二溶析異構物)
(四級手性中心之絕對構型未知)

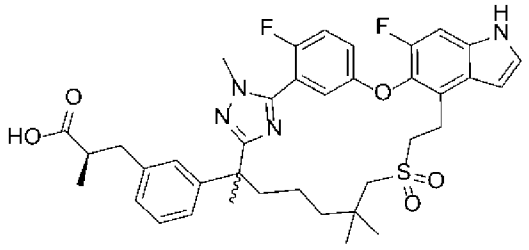
【0855】 步驟E：將步驟D產物藉由SFC使用Thar SFC-200儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物。管柱：20 x 250 mm x 10 μm CHIRALPAK AD；樣品溶液：2.50 g溶解在甲醇(140 mL)中；注入體積：1.5 mL；溶析液：85:15 CO_2/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：130 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (1.16 g，46%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (1.07 g，43%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 3H), 1.11-1.01 (m, 9H) ppm。

非鏡像異構物2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (d,

J = 2.3 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 10H) ppm。

化合物6A *((2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*



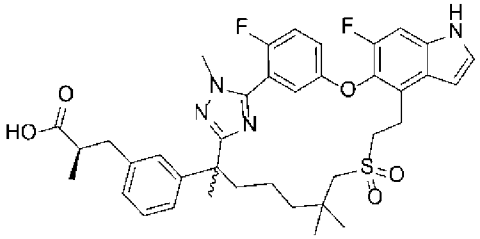
6A (來自步驟E非鏡像異構物1)
(四級手性中心之絕對構型未知)

【0856】 步驟F：向步驟E之非鏡像異構物1產物(1.10 g，1.53 mmol)在3:1四氫呋喃/甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(4.6 mL，4.6 mmol)。在室溫下四小時之後，添加1.0 M鹽酸(10 mL)將反應酸化。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(1 x 50 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之**6A** (0.902 g，84%)。為了確認分子中之丙酸手性中心在併入分子後沒有發生差向異構(中間物65；與(*S*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基碘化鋅之根岸偶聯反應(Negishi coupling reaction))，藉由手性HPLC使用能夠自其鏡像異構物及其丙酸手性中心反轉差向異構物分析拆分**6A**之方法檢測該化合物。此等異構物係藉由重複合成路徑獲得，該合成路徑包括立體反轉根岸試劑前體(*S*)-3-羥基-2-甲基丙酸酯轉化為相應之碘前體且用於中間物65。手性純度測定為≥97.4%，其中來自α-羰基差向異構之異構物之污染為1.6%且來自鏡像異構物之污染為1%或更低。考慮到所述用於製備碘化鋅試劑(步驟A及H)之(*R*)-3-羥基

-2-甲基丙酸甲酯起始材料之純度(99%)，此結果表明由後續合成步驟誘導之手性純度之侵蝕極小。手性分析使用Agilent 1200 HPLC系統及以下分離條件進行。管柱：4.6 x 250 mm x 5 μm Chiralpak AD-H；樣品溶液：1.0 mg/mL；注入體積：10 μL；溶析液：85:15 庚烷/異丙醇，含0.1%三氟乙酸；流率：1.0 mL/min；柱溫：23°C；偵測波長：254 nm。觀察之滯留時間：**6A**，16.75分鐘；差向異構物，12.81分鐘；鏡像異構物，20.56分鐘。

化合物6A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 1H), 1.14-0.95 (m, 10H) ppm。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/96.8% (210/254 nm)。

化合物6B *(2(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物*



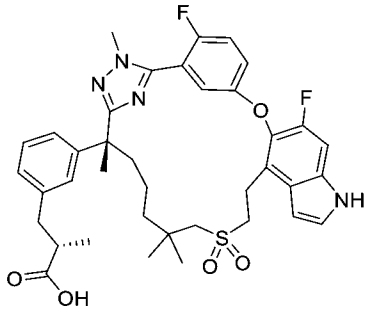
6B (來自步驟F非鏡像異構物2)
(四級手性中心之絕對
構型未知)

【0857】 步驟G：使用與步驟F中描述之相同之程序，使步驟E之非鏡像異構物2產物(1.00 g，1.39 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(0.846 g，86%)。

化合物6B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47-3.35 (m,

2H), 3.33-3.16 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.14-0.95 (m, 10H) ppm。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例7. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之(非鏡像異構物1)

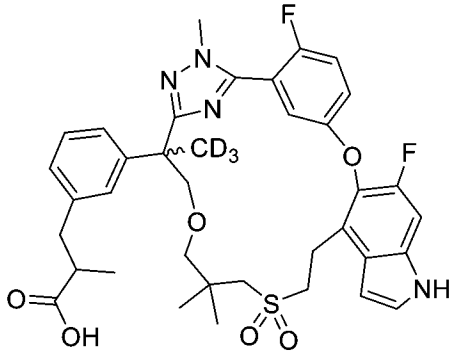


【0858】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-1)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - F)製備標題化合物。使用步驟E中之第一溶析峰。

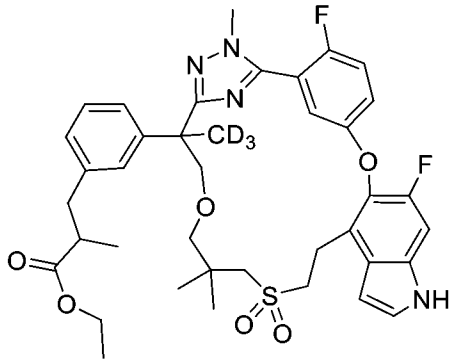
化合物7：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 3H), 6.61 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 9H)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。1.44分鐘LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/96.8% (210/254 nm)。

實例8. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-

8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

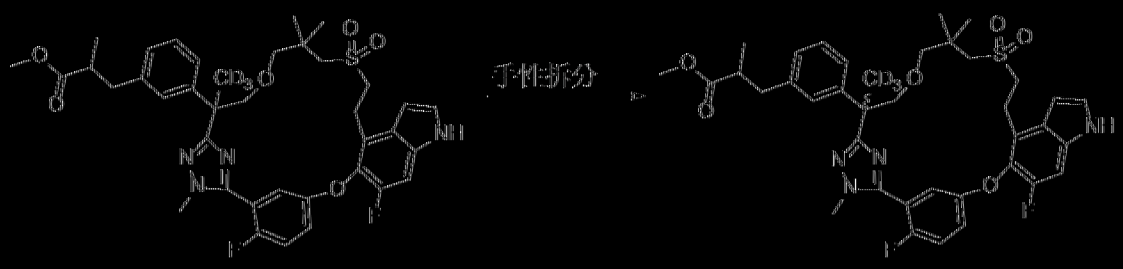


3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0859】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58)，按照如**實例6**中描述之反應順序(步驟A－D)製備標題化合物。MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.98分鐘，

3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



手性拆分

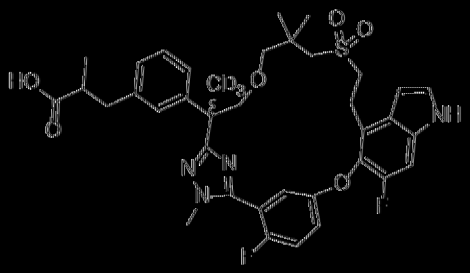
第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2
絕對構型未知

[0860] 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar SFC 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：0.50 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：75:25 CO_2/甲醇，含0.5%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。循環時間：3.5分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.18 g，36%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.18 g，36%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1，第一溶析物：MS (ESI): *724 m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.99分鐘LC *R* (LC-MS方法01)：1.99分鐘。

非鏡像異構物2，第二溶析物：MS (ESI): *724 m/z* $[M+H]^+$。LC *R* 1.99分鐘。(LC-MS方法01)：

化合物8A：3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

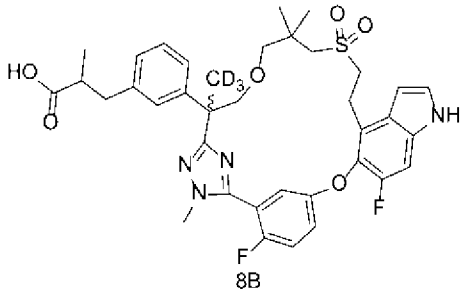


8A
絕對構型未知

【0861】 步驟C：使用與**實例6**步驟F中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.18 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，157 mg，產率89%)。α-甲基酸係外消旋的。

化合物8A：MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法06)：1.82分鐘，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.57 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 1.07 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

化合物8B：*3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



8B

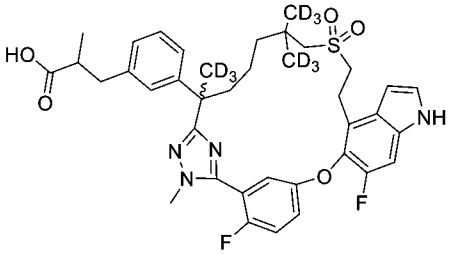
絕對構型未知

【0862】 步驟D：使用與**實例6**步驟F中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.18 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，151 mg，產率86%)。

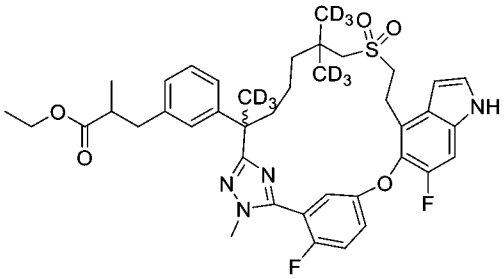
化合物8B：MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.81分鐘，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 4H),

6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.07 (dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

實例9. 3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



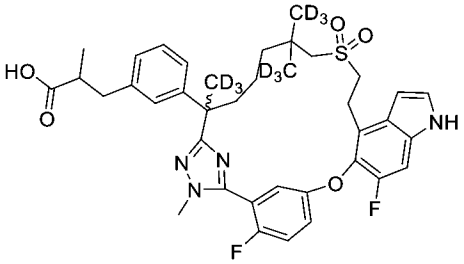
3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0863】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(1.2 g)。MS (ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.30分鐘。

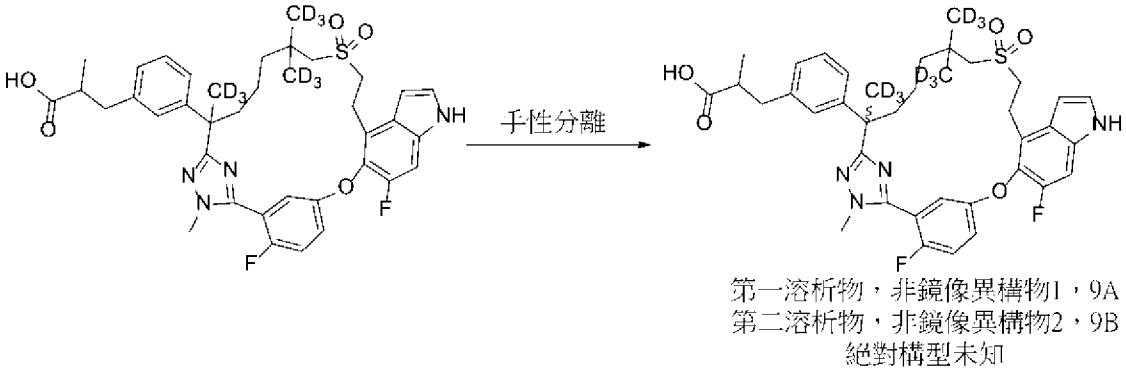
3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-

12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【0864】 步驟B：向3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(步驟A產物，1 g，1.35 mmol)在甲醇(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(170 mg，4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約5-6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(700 mg，73%)。MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。

***化合物9A及9B**：3-[3-[22,28-二氟-3-甲基- 12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2*



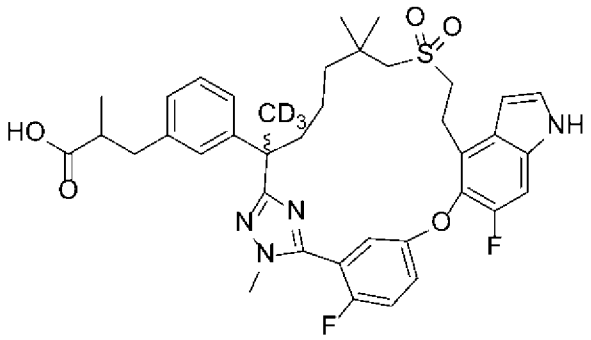
【0865】 步驟C：將步驟B產物藉由手性管柱使用Gilson-281儀器及以下分

離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：20 x 250 mm x 10 μm CHIRALPAK IG；樣品溶液：0.70 g溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：0.5 mL；溶析液：75:25 正己烷(0.1%甲酸):乙醇，含0.1%甲酸；流率：30 g/min；柱溫：35℃；偵測波長：214 nm。循環時間：20分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.200 g，29%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.20 g，29%)。兩者均呈白色固體獲得。

化合物9A：第一溶析物，非鏡像異構物1，MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

化合物9B：第二溶析物，非鏡像異構物2，MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

實例10. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1，10A
第二溶析物，非鏡像異構物2，10B
絕對構型未知

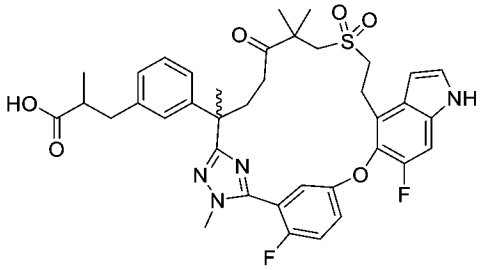
【0866】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-2)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A – C)製備標題化合物。

化合物10A：第一溶析物，非鏡像異構物1 (120 mg)，MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* ((LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 9H) ppm。

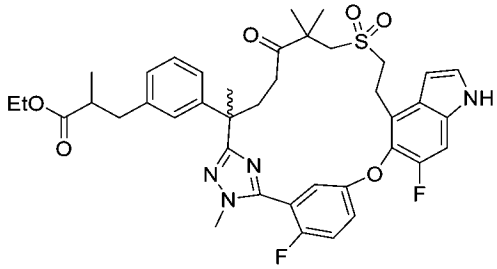
化合物10B：第二溶析物，非鏡像異構物2 (120 mg)，MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* ((LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 9H) ppm。

實例11. 3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-

硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

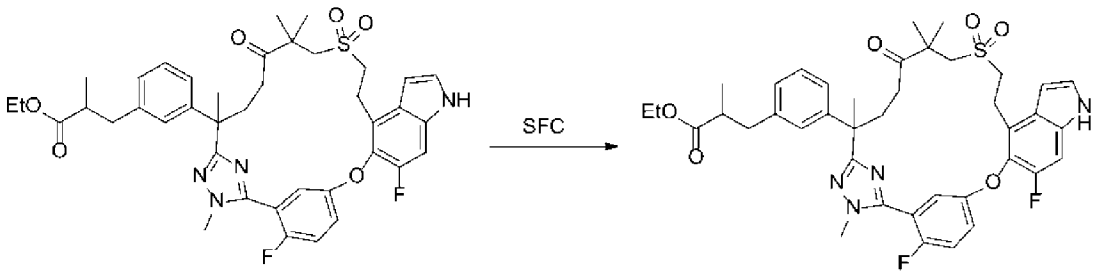


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0867】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1,5-二側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物(0.2 g)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.48分鐘。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2

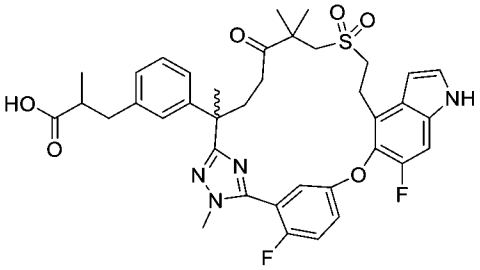


【0868】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：20 x 250 mm x 10 μm OZ；樣品溶液：0.32 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：2.0 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar；柱溫：35°C；偵測波長：214 nM。循環時間：20分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.110 g，32%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.110 g，32%)。兩種異構物均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：1.98分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：1.98分鐘。手性HPLC：98%。

化合物11A：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*

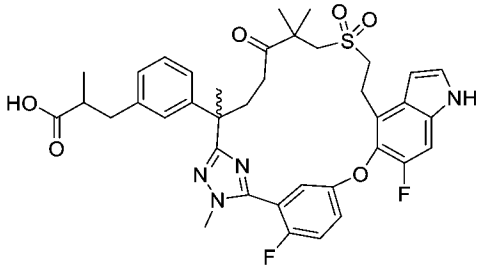


【0869】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.11 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對

構形未知，95.7 mg，產率90%)。

化合物11A：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.31分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm。

化合物11B：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*

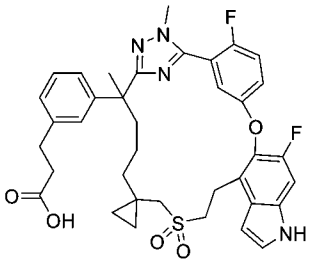


【0870】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.10 g，0.13 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，88.9 mg，產率92%)。

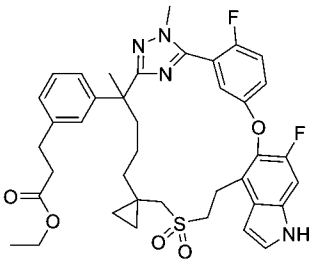
化合物11B：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.31分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.65-2.44 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm。

實例12. 3-[3-[22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

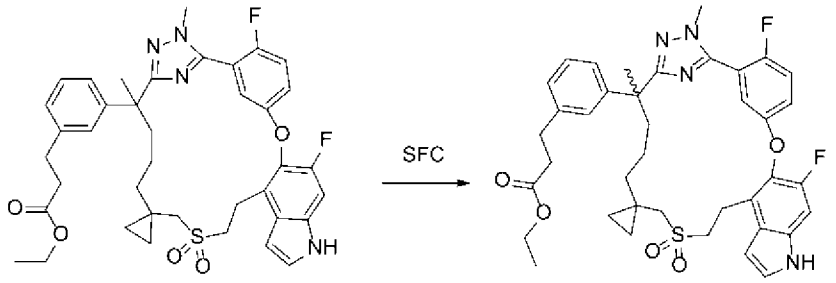


3-[3-(22,28-二 氟-3,6-二 甲 基-12,12-二 側 氧 基-螺[24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0871】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-2，1.2 g)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A)製備標題化合物(0.28 g)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法010)：2.06分鐘。

3-[3-(22,28-二 氟-3,6-二 甲 基-12,12-二 側 氧 基-螺[24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2

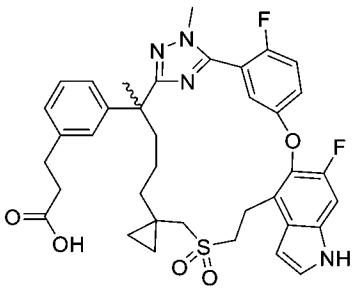


【0872】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.28 g溶解在甲醇(30 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35°C；偵測波長：214 nm。循環時間：4.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (0.110 g，32%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (0.100 g，32%)。兩者均呈白色固體獲得。

鏡像異構物1：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法012)：2.22分鐘。手性HPLC：100%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法012)：2.22分鐘。手性HPLC：100%。

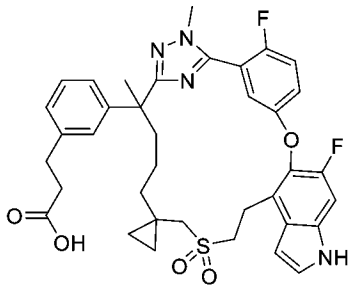
化合物12A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1*



【0873】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之鏡像異構物1產物(0.110 g，0.15 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，102 mg，96%產率)。

化合物12A：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.33分鐘。1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.41-0.31 (m, 4H) ppm。

化合物12B：*3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2*

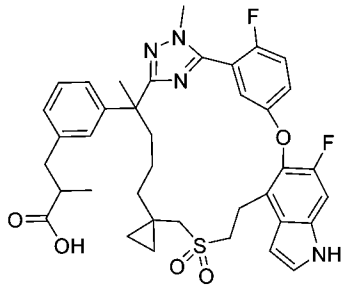


【0874】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之鏡像異構物1產物(0.100 g，0.14 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，89.5 mg，93%產率)。

化合物12B：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.33分鐘。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.42-0.31 (m, 4H) ppm。

實例13. 3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



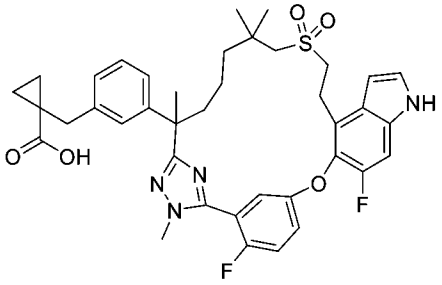
【0875】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物69-5，1.4 g，4.23 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物。

化合物13A：非鏡像異構物1 (75 mg)，分離之手性酯之第一溶析物之水解產物，MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.37分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.28-1.21(m,

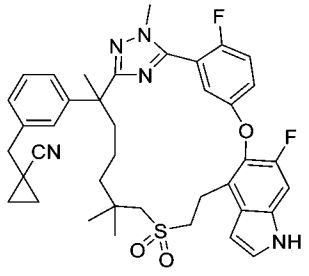
2H), 1.08 (dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33 (m, 4H) ppm。

化合物13B：非鏡像異構物2 (83 mg)，分離之手性酯之第二溶析物之水解產物。MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.37分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.28-1.21(m, 2H), 1.08 (dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33 (m, 4H) ppm。

實例14. 1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸



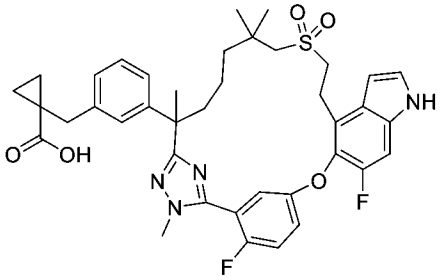
1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12lambda6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲腈



【0876】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-

1)更換為2-[3-[(1-氰基環丙基)甲基]苯基]-7-(2-羥乙基磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-庚烷醯肼(中間物69-6，0.48 g，0.85 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物。MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS 013)：1.98分鐘。

化合物14：*1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸*

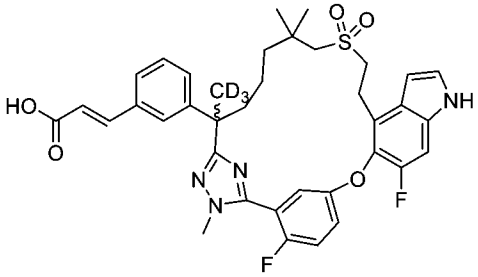


【0877】 步驟B：向步驟A產物(70 mg，0.1 mmol)在4 mL乙醇中之攪拌溶液中添加6M氫氧化鉀(4 mL)。將混合物在90°C下攪拌隔夜，然後用鹽酸(1M在水中)酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將分離之有機層用水(2 x 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.8 mg，15%產率)。

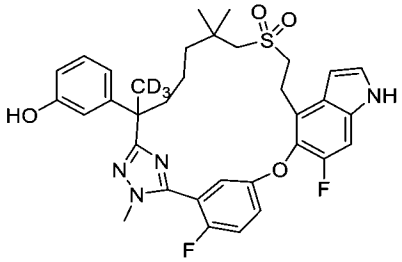
化合物14：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.47分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.19(m, 1H),7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41- 3.36 (m, 2H), 3.24- 3.18 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H),1.85-1.79(m, 1H) 1.69 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.38-1.30(m, 2H), 1.24- 1.14 (m, 1H), 1.08- 1.02 (m, 8H), 0.66 (s, 2H) ppm。

實例15. (E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2

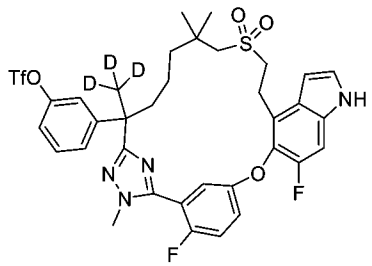


3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯酚



【0878】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3，2.75 g，5.57 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物(0.61 g)。MS (ESI): 638 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.35分鐘。

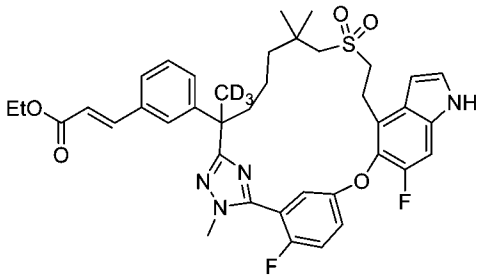
三氟甲磺酸[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]酯



【0879】 步驟B：向3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘

代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯酚(步驟A產物，610 mg，0.956 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加三乙胺(187 μL，1.34 mmol)，然後添加三氟甲磺酸酐(193 μL，1.15 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅。將混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，產率78.8%)。MS (ESI): 770 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.53分鐘。

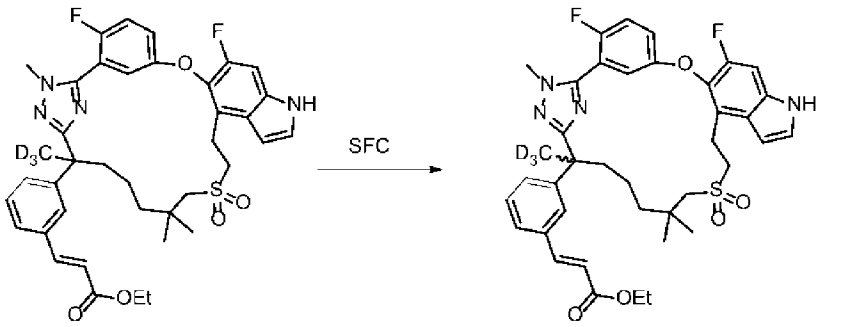
(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



【0880】 步驟C：向步驟B產物(120 mg，0.156 mmol)及(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(53 mg，0.234 mmol)在DMF(6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(101 mg，0.312 mmol)及Pd(dppf)Cl_2二氯甲烷錯合物(20 mg，0.0234 mmol)。將所得之混合物在100℃下攪拌2小時，然後用水(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(3 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(80 mg，71%產率)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.51分鐘。

(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧

雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯之鏡像異構物1及2



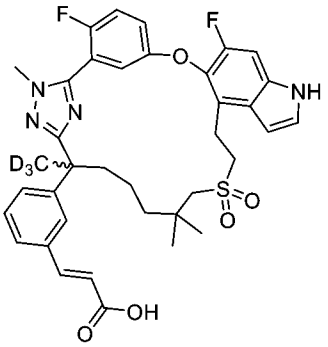
第一溶析物，鏡像異構物1，(15A)
第二溶析物，鏡像異構物2，(15B)
絕對構型未知

【0881】 步驟D：將步驟A產物藉由SFC使用SFC-150儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.15 g溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：60:40 二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：100 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35°C；偵測波長：214 nm。循環時間：3分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.50 g，33%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (0.050 g，33%)。兩者均呈白色固體獲得。

鏡像異構物1：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.1分鐘。手性HPLC：100%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.1分鐘。手性HPLC：100%。

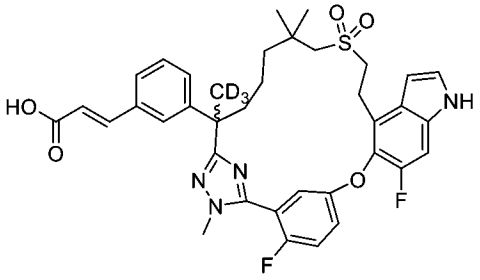
化合物15A：*(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物1*



【0882】 步驟E：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟D之鏡像異構物1產物(0.050 g，0.07 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，40.8 mg，85%產率)。

化合物15A：MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.85分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.36-1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物15B：*(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物2*

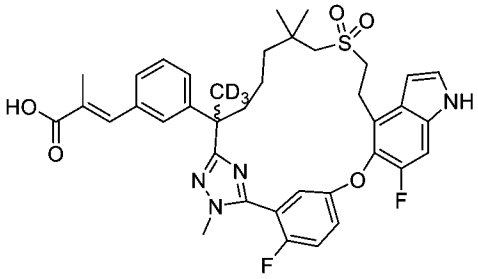


【0883】 步驟F：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟D之鏡像異構物2產物(0.050 g，0.07 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，40 mg，85%產率)。

化合物15B：MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。LC(LC-MS方法04)：1.85分鐘。^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.39-1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例16. (E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2



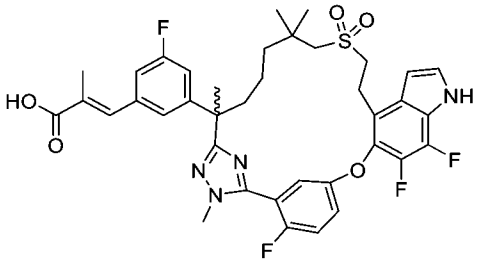
【0884】 將實例15之步驟C中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯 更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(164 mg，0.682 mmol)，按照如針對**實例15**描述之反應順序(步驟C - F)製備標題化合物。

化合物16A：(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1，第一溶析物(105.7 mg) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.89分鐘。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.24-

1.17 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物16B：(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物2，第二溶析物(101 mg) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.89分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.212-2.15 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例17. (E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷(benzenacyclotridecaphane)-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸之鏡像異構物1及2



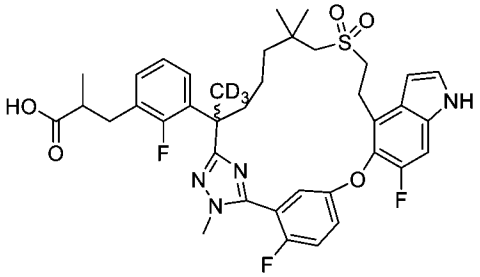
【0885】 將步驟A中之2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3)更換為2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-4，1.21 g，2.21 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.2 g，2.21 mmol)，按照如針對**實例15**描述之反應順序(步驟A - F)製備標題化合物(**17A**，54 mg及**17B**，40 mg)。

化合物17A：(E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-

11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸(54 mg)之鏡像異構物1，SFC分離之酯鏡像異構物之第一溶析物產物。MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.26分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。ee %：100 %。

化合物17B：(E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸之鏡像異構物2，SFC分離之酯鏡像異構物之第二溶析物產物(40 mg)。MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.26分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41- 3.34 (m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.42- 1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。ee %：98.1 %

實例18. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



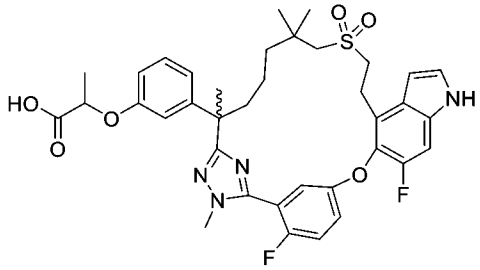
【0886】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為(E)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物58-4，0.9 g，1.74 mmol)，按照如針對實例9描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物(18A，26 mg及18B，20 mg)。

【0887】 將在實例9之相應步驟A中獲得之外消旋酯(3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸甲酯，未示出)藉由手性分離使用Gilson-281儀器在以下條件下分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：Chiralpak IG 20 x 250 mm, 10 micron；柱溫：35°C；移動相：正己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 80:20；流率：50 mL/min；偵測波長：214 nm；循環時間：18分鐘；樣品溶液：150 mg溶解在10 mL甲醇中；注入體積：0.5 mL。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (41 mg)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (40 mg)。按照實例9之步驟B中描述之條件，將兩者進一步水解，得到相應之標題化合物。

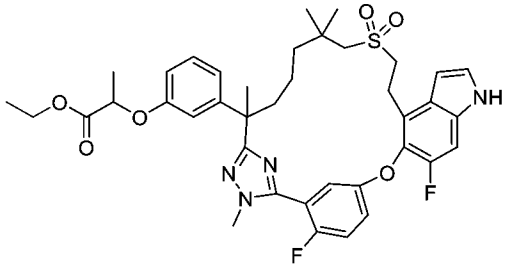
化合物18A，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (26 mg)：MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.88分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 9H) ppm。

化合物18B，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2 (20 mg)：MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.88分鐘。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 9H) ppm。

實例19. 2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物1及2



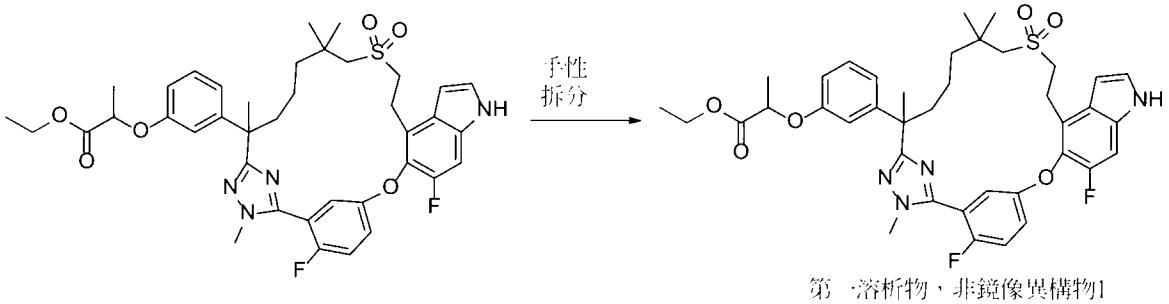
2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸乙酯



【0888】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-

(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯氧基)丙酸甲酯(中間物69-7，2.5 g，4.99 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.02分鐘。

2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
絕對構型未知

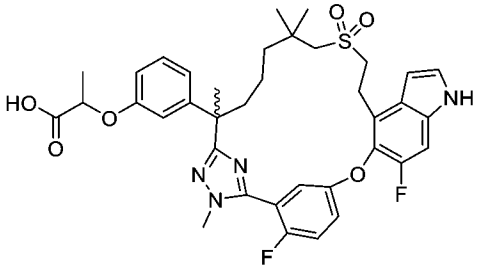
【0889】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用SFC-200儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：IC 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.65 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.2 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：130 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35℃；偵測波長：214 nm。循環時間：6.2分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.27 g，42%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.27 g，42%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.03分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.03分鐘。手性HPLC：100%。

化合物19A：*2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-*

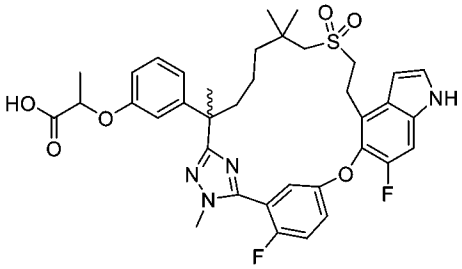
12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物1



【0890】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.27 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，250 mg，96%產率)。

化合物19A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 8.0 Hz, 0.4 Hz 1H), 6.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.13 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 7H) ppm。

化合物19B：*2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物2*

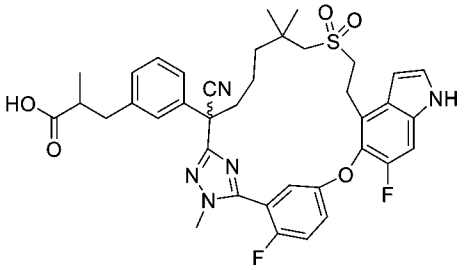


【0891】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.27 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，

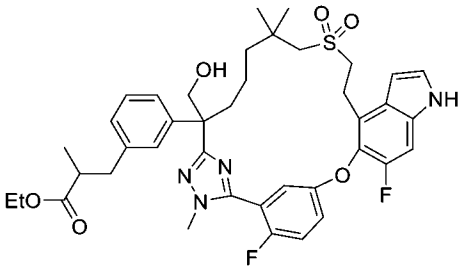
248 mg，95%產率)。

化合物19B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.4分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.20 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz 1H), 6.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63-6.52 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 7H) ppm。

實例20. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



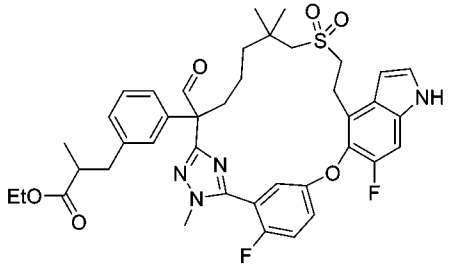
3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0892】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(E)-

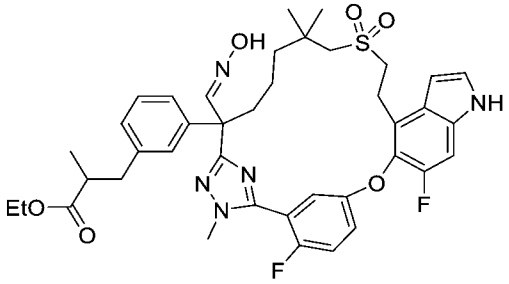
3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8, 4.0 g, 6.64 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.75分鐘。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



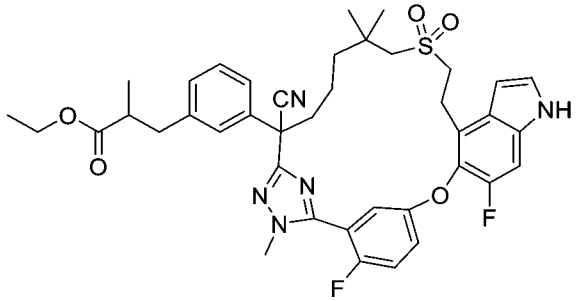
【0893】 步驟B：向步驟A產物(500 mg，0.668 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(46%，561 mg，0.921 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 x 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(490 mg，98%產率)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.87分鐘。

3-[3-[22,28-二氟-6-(羥基亞胺基甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



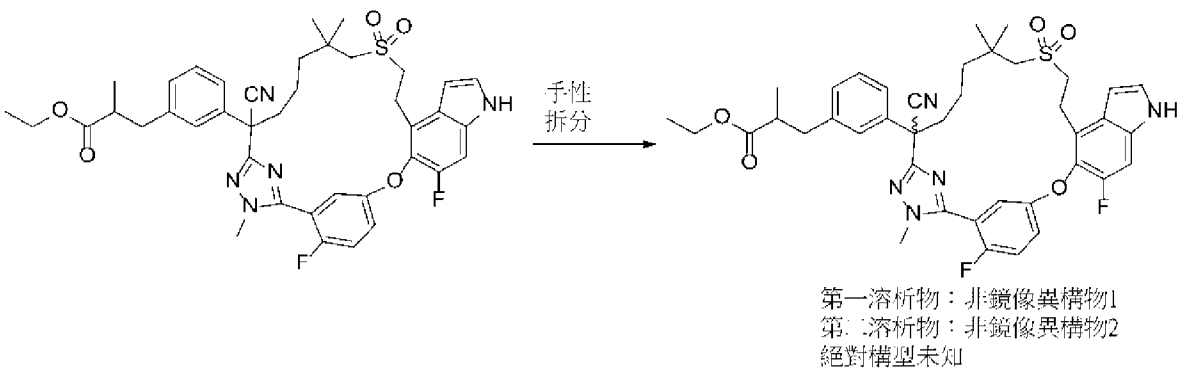
【0894】 步驟C：向步驟B產物(460 mg，0.616 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(203 mg，3.08 mmol，50%在水中)。將反應在85°C下攪拌1小時，然後用水(100 mL)稀釋。將混合物用二氯乙烷(3 x 50 mL)萃取，用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(460 mg，98%產率)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.91分鐘。

3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0895】 步驟D：在室溫下向步驟C產物(460 mg，0.604 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加正丙基環膦酸酐(1.92 g，3.02 mmol，50%在乙酸乙酯中)。將混合物在100°C下攪拌2小時，然後用水(60 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(10 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(300 mg，產率67%)。MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法003)：1.98分鐘。

3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2

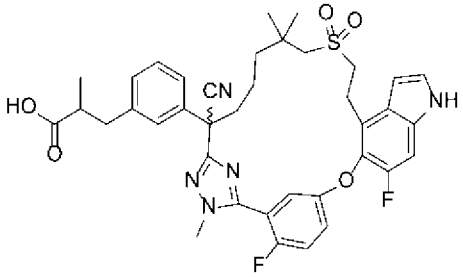


【0896】 步驟E：將步驟D產物藉由SFC使用SFC-80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：QZ 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.30 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35°C；偵測波長：214 nm。循環時間：4.0分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.12 g，42%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.10 g，42%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.85分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.85分鐘。手性HPLC：100%。

化合物20A，3-[3-[6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

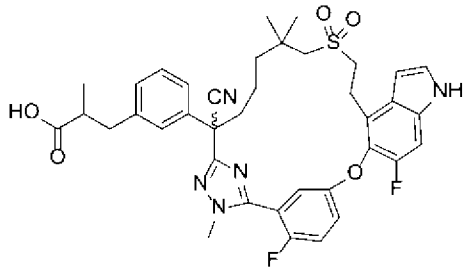


【0897】 步驟F：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟E之非

鏡像異構物1產物(0.12 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，105 mg，90%產率)。

化合物20A：MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.37分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 3H), 3.43-3.38 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物20B，3-[3-[6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2

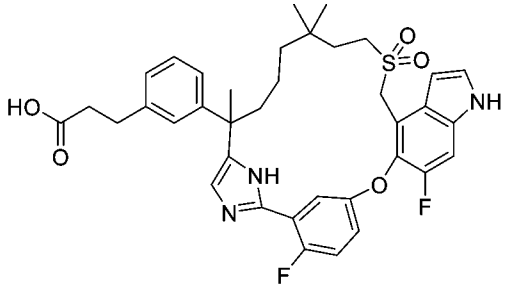


20B
絕對構型未知

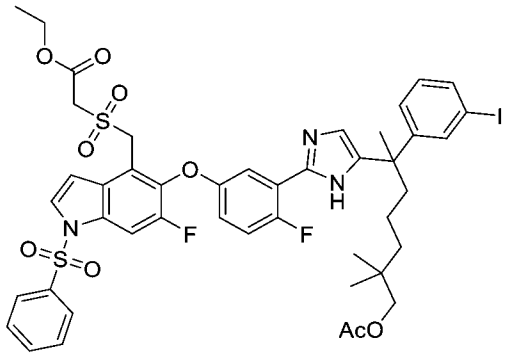
【0898】 步驟G：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟E之非鏡像異構物2產物(0.10 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，61 mg，63%產率)。

化合物20B：MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.38分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 3H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例21. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

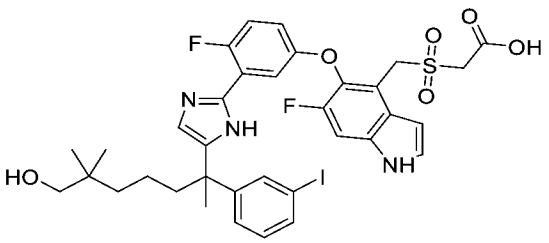


2-(((5-(3-(5-(7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



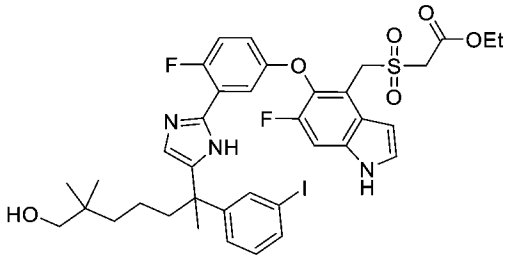
【0899】 步驟A：向乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17，1.29 g，2.54 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18，1.5 g，2.54 mmol)及碳酸氫鈉(0.426 g，5.07 mmol)。將反應在75°C下攪拌12小時，冷卻至室溫，然後用水(30 ml)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題產物(1.5 g，59%)。MS (ESI): 1002 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸



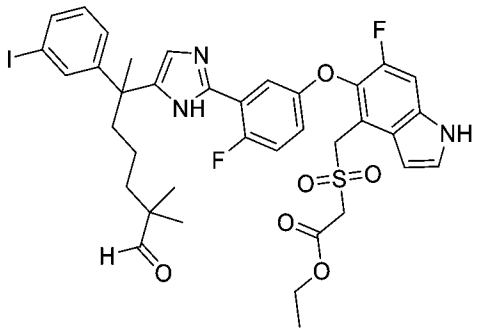
【0900】 步驟B：向2-(((5-(3-(5-(7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟A產物，4 g，3.99 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(0.8 g，20 mmol)在水(10 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌12小時且濃縮。將殘留物用1 N鹽酸酸化至pH約3且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題產物(2.5 g，粗品)。MS (ESI): 792 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



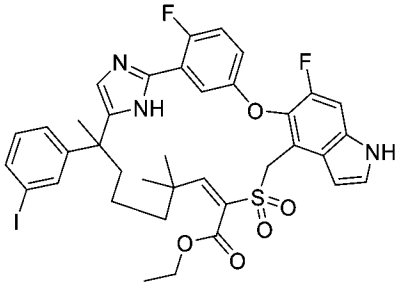
【0901】 步驟C：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸(步驟B產物，2.5 g，3.16 mmol)在 乙醇 (100 mL)中之攪拌溶液中添加濃硫酸(1 mL)。將混合物在70°C下攪拌12小時，然後濃縮。將殘留物用飽和碳酸氫鈉中和，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(2.59 g，57.9%)。MS (ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-7-側氧基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



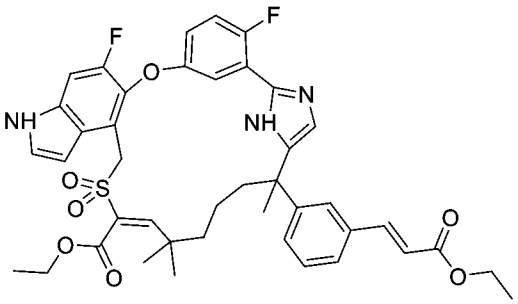
【0902】 步驟D：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟C產物，1.5 g，1.83 mmol)在二甲亞碸(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(1.6 g，2.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用100 mL水稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(1.2 g，80%)。MS (ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$。

(11E)-22,28-二氟-6-(3-碘苯基)-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯



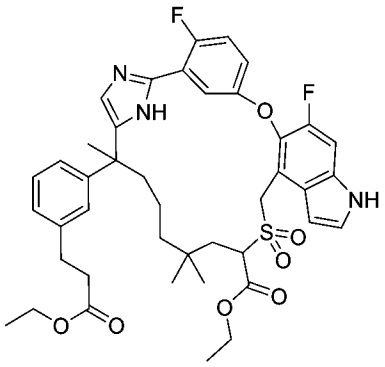
【0903】 步驟E：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-7-側氧基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟D產物，1.2 g，1.47 mmol)在乙醇(1 L)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(1.13 g，14.7 mmol)。將混合物在50°C下攪拌12小時，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題產物(0.3 g，25.6%)。MS (ESI): 800 *m/z* $[M+H]^+$。

(11E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯



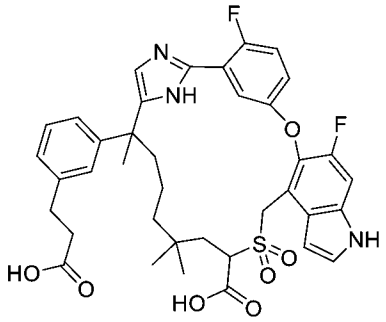
【0904】 步驟F：向(11E)-22,28-二氟-6-(3-碘苯基)-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯(步驟E產物，0.3 g，0.38 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之攪拌溶液中添加丙-2-烯酸乙酯(0.113 g，1.13 mmol)、三乙胺(0.19 g，1.88 mmol)、乙酸鈀(II) (16.8 mg，0.076 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(11.4 mg，0.038 mmol)。將混合物在120°C下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(0.15 g，51.8%)。MS (ESI): 772 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸乙酯



【0905】 步驟G：向(11E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯(步驟F產物，150 mg，0.2 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(150 mg)。將混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出，且將濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之粗標題產物(100 mg，66.3%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$。

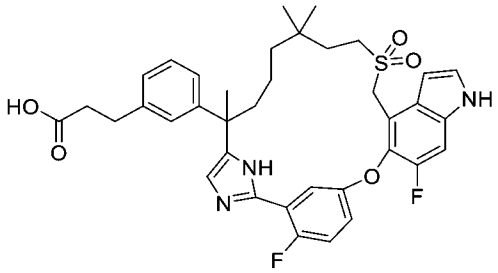
6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸



【0906】 步驟H：向6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸乙酯(步驟G產物，100 mg，0.13 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(16 mg，在0.4 mL水中)。將反應在室溫下攪拌16小時。在藉由

LC-MS確認起始材料消耗之後，將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題產物(80 mg，86.2%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物21：*3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸*

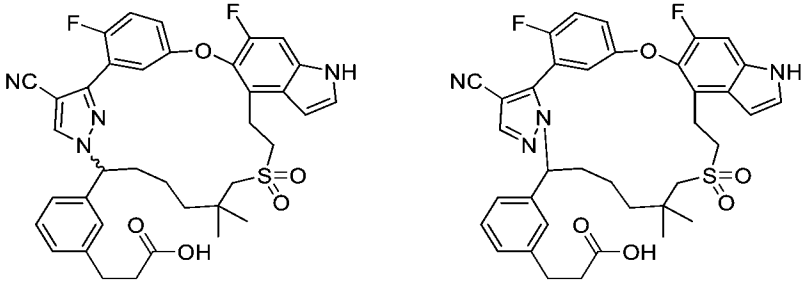


【0907】 步驟I：在室溫下向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸(步驟H產物，80 mg，0.11 mmol)在二甲亞碸(10 mL)中之攪拌溶液中添加水(0.2 mL)及氯化鋰(14 mg，0.33 mmol)。將反應在120°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題產物(23.4 mg，31.2%)。

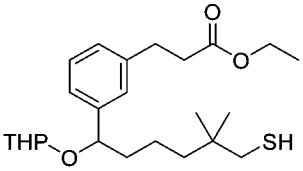
化合物21：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.22–7.09 (m, 4H), 7.03 6.98 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46–1.28 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：0.98分鐘(LC-MS

方法001)。

實例22. 3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

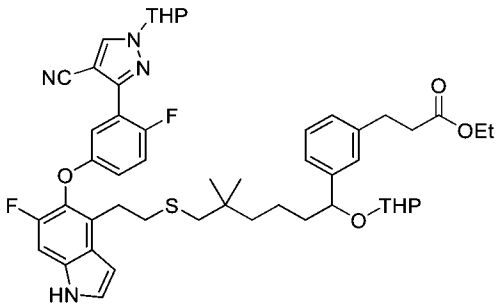


3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



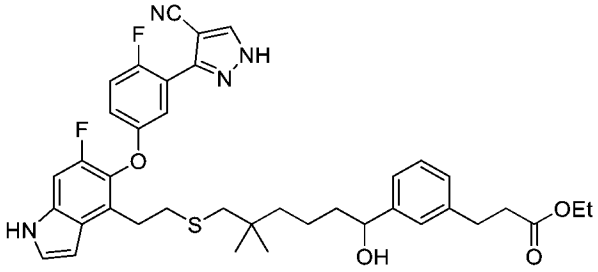
【0908】 步驟A：在室溫下向3-(3-(6-(乙醯基硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(中間物53，7.10 g，15.3 mmol)在乙醇(100 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(1.56 g，22.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)萃取，用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.80 g，74%)。MS (ESI): 445 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



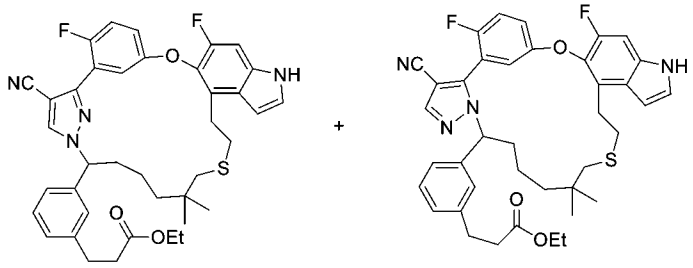
【0909】 步驟B：在室溫下向3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52，3.50 g，7.84 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，3.98 g，9.41 mmol)及偶氮二異丁腈(257 mg，1.57 mmol)。將反應混合物回流16小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.50 g，66%)。MS (ESI): 891 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-1-羥基-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



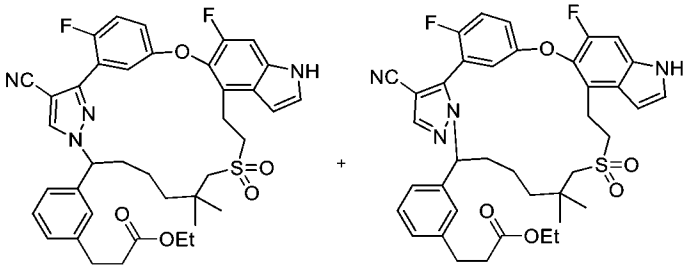
【0910】 步驟C：向3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，4.50 g，5.18 mmol)在甲醇(50 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(5.20 g，20.7 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物。MS (ESI): 723 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-24-氧雜-12-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-25-氧雜-13-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸乙酯，不可分離之混合物。



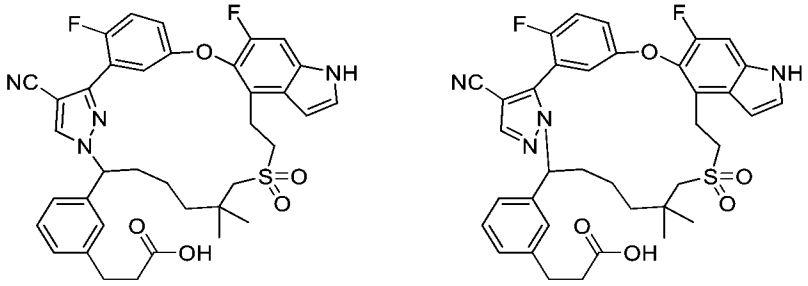
【0911】 步驟D：向3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-1-羥基-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，1 g，1.43 mmol)在1,4-二噁烷(35 mL)中之溶液中添加氰基亞甲基三丁基正膦(CAS:157141-27-01，1.72 g，7.13 mmol)。將反應混合物在150°C下在微波爐中攪拌40分鐘，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物，異構物之不可分離之混合物(450 mg，46%)。MS (ESI): 683 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸乙酯，不可分離之區域異構混合物



【0912】 步驟E：在0°C下向步驟D產物(不可分離之區域異構混合物，450 mg，0.659 mmol)在甲醇(45 mL)中之溶液中添加900 mg四水合鉬酸銨在4.5 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌3小時。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題區域異構混合物(240 mg，51%)。MS (ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$。

*3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸及**化合物22A**：3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸*



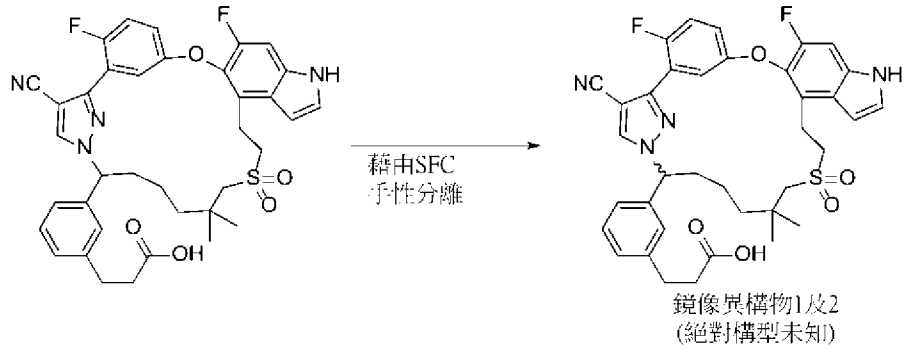
【0913】 步驟F：向步驟E產物，不可分離之區域異構混合物(260 mg，0.364 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌16小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純

化，得到3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸(**22B/22C**，90 mg，產率36.0%)之外消旋混合物及外消旋區域異構物雙產物3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸(**22A**，75 mg，產率30%)，兩者均呈白色固體。

22B/22C：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法08)。

化合物22A：3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法08)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 8H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 1H) ppm。

*3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之**化合物22B**，鏡像異構物1及**化合物22C**，鏡像異構物2*

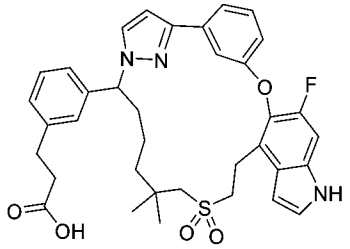


【0914】 步驟G：自步驟F獲得之產物(170 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：170 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/甲醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物命名為**化合物22B (**54 mg，32%)。第二溶析異構物命名為**化合物22C** (54 mg，32%)。絕對立體化學未知。

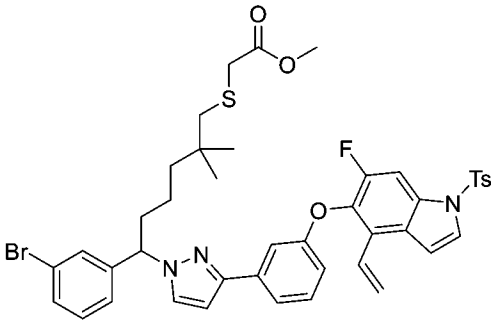
化合物22B：3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$。LCMS：滯留時間 = 1.37分鐘。(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

化合物22C：3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$。LCMS：滯留時間 = 1.37分鐘。(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例23. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

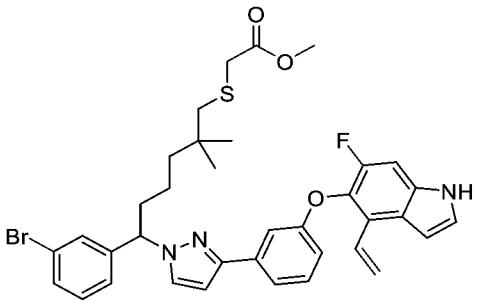


2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



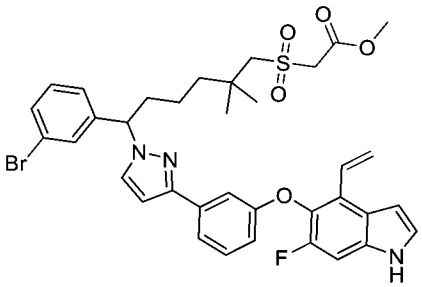
【0915】 步驟A：向2-((6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54，3.00 g，6.63 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物21-1) (3.14 g，6.63 mmol)及碳酸銫(4.32 g，13.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌96小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.60 g，64%)。MS (ESI): 844, 846 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



【0916】 步驟B：向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(步驟A產物，3.60 g，4.26 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(43.0 mL，42.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，*過濾且濃縮*。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.50 g，85%)。MS (ESI): 690, 692 *m/z* $[M+H]^+$。

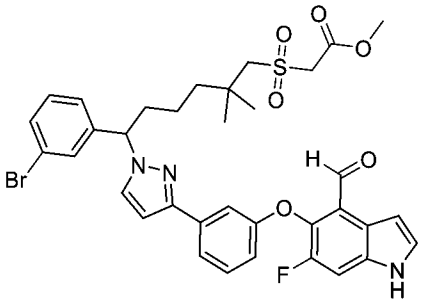
2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯



【0917】 步驟C：在0℃下向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(步驟B產物，1.8 g，2.61 mmol)在甲醇(100 mL)中之溶液中添加3.60 g四水合鉬酸銨在18 mL過氧化氫(30%在水中)中之混合物。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(850.0 mg，45%)。MS (ESI): 722, 724 *m/z* $[M+H]^+$。

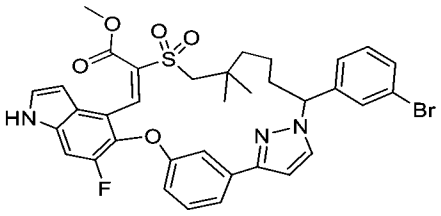
2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-

1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯



【0918】 步驟D：向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯(步驟C產物，850 mg，1.18 mmol)在四氫呋喃(40 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(755 mg，3.53 mmol)及四氧化鋨(8.3 mg在4 mL水中，0.03 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(380 mg，45%)。MS (ESI): 724, 726 *m/z* $[M+H]^+$。

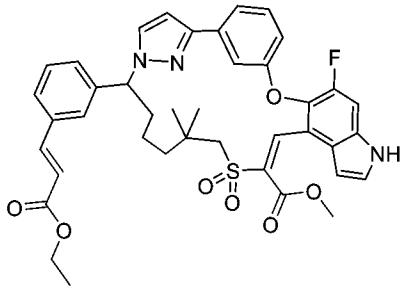
(13E)-6-(3-溴苯基)-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0919】 步驟E：在室溫下向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯(步驟D產物，380.0 mg，0.52 mmol)在甲苯(150 mL)中之溶液中添加哌啶(223 mg，2.62 mmol)及乙酸(48.0 mg，0.52 mmol)。將混合物在100°C下攪拌16小時，且將溶劑蒸發。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中。將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯

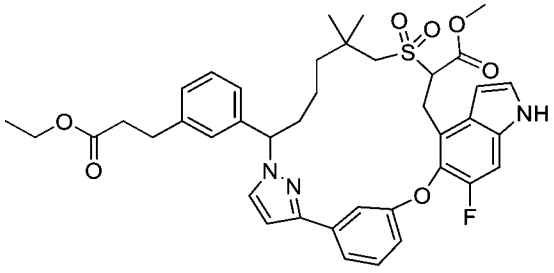
之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(160.0 mg，43%)。MS (ESI): 706, 708 *m/z* $[M+H]^+$。

(13E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0920】 步驟F：向步驟E產物(160.0 mg，0.22 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加丙烯酸乙酯(68.0 mg，0.66 mmol)、三乙胺(0.15 mL，1.13 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(20.0 mg，0.06 mmol)及乙酸鈀(II) (5.0 mg，0.02 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃且在120°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(100.0 mg，61%)。MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。

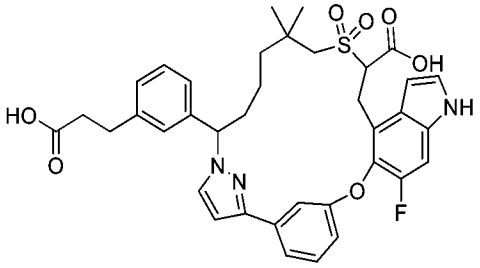
6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯



【0921】 步驟G：向步驟F產物(100.0 mg，0.13 mmol)在乙醇(20 mL)中之

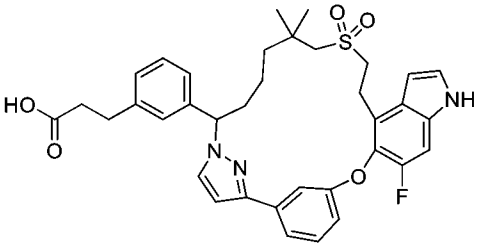
溶液中添加雷尼鎳(20.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出且將濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(90.0 mg，粗品)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0922】 步驟H：向步驟G產物(90.0 mg，0.12 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.7 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(30 mL)萃取，用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(72 mg，85%)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物23：3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

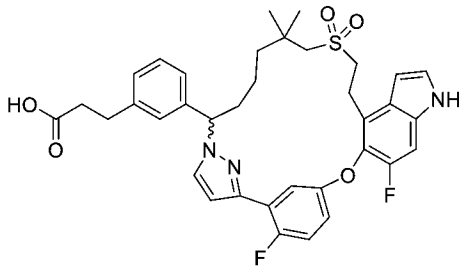


【0923】 步驟I 在室溫下向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟H產物，70.0 mg，0.10 mmol)在二甲亞碸(4 mL)中之溶液中添加水(0.2 mL)

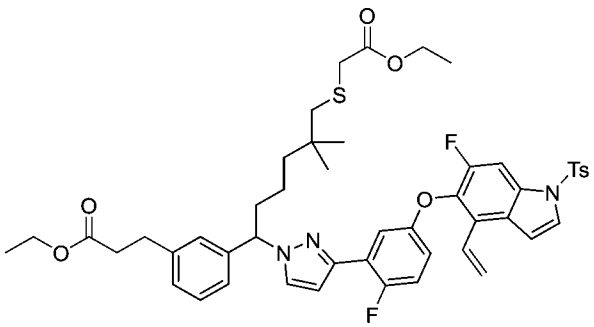
及氯化鋰(14 mg，0.30 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(**化合物23**) (20.3 mg，30%)。

化合物23：MS (ESI): 644 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.49(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.34-7.11 (m, 6H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 12.2 Hz, 3 Hz, 1H), 3.48, 3.43 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

實例24. 3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



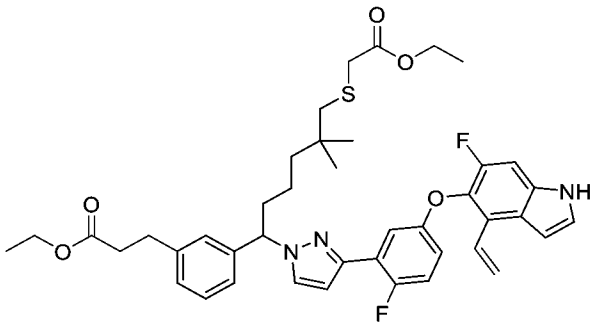
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【0924】 步驟A：向6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-

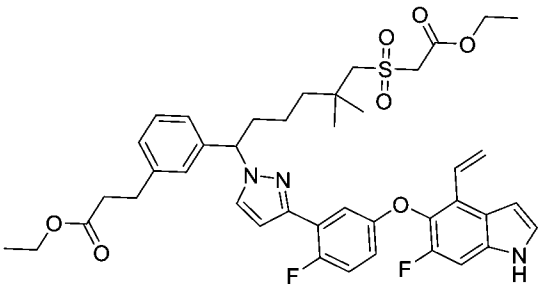
4-乙烯基-1H-吲唑(中間物21，3.60 g，7.3 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(60 mL)中之溶液中添加 3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1，5.36 g，11 mmol)及碳酸銫(7.16 g，22.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.70 g，71%)。MS (ESI): 920 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



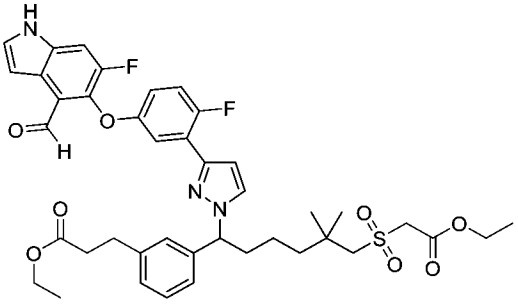
【0925】 步驟B：向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，4.70 g，5.23 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1M在THF中，52 mL，52 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。然後將有機溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.80 g，43%)。MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【0926】 步驟C：在0℃下向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，1.80 g，2.53 mmol)在甲醇(180 mL)中之溶液中添加四水合鉬酸銨(3.60 g)在過氧化氫(30%在水中，10 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌6小時，然後濃縮以移除甲醇。將殘留物溶解在乙酸乙酯(200 mL)中。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.30 g，69%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯

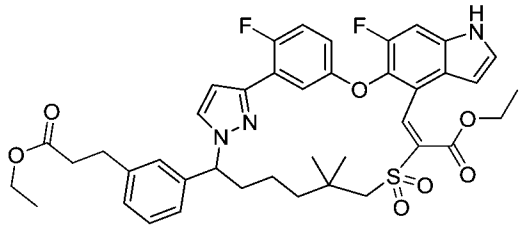


【0927】 步驟D：向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，1.10 g，0.14 mmol)在丙酮(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加四氧化鋨(0.35 mg，0.001 mmol)及N-甲基嗎啉N-氧化物(0.4 mL，0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。然後將有機溶液用水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-80%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之3-(3-(1-(3-(5-((4-(1,2-

二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(0.60 g，52%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+Na]^+$。

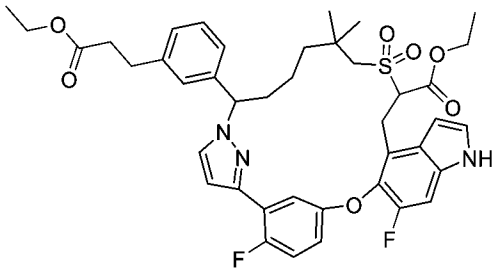
【0928】 向上文獲得之中間物(0.58 g，0.71 mmol)在四氫呋喃(24 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(0.46 g，2.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.48 g，86%)。MS (ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$。

(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



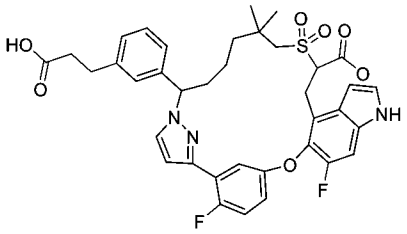
【0929】 步驟E：在室溫下向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟D產物，0.50 g，0.64 mmol)在甲苯(250 mL)中之溶液中添加哌啶(274.0 mg，3.2 mmol)及乙酸(38.6 mg，0.64 mmol)。將混合物在100°C下攪拌16小時，然後濃縮。將粗殘留物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.29 g，58%)。MS (ESI): 760 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



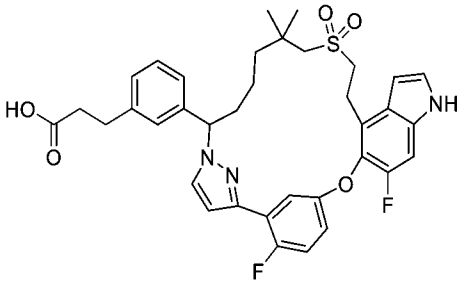
【0930】 步驟F：向步驟E之產物(275.0 mg；0.36 mmol)在乙醇(15 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(80.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌3小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出且用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.25 g，粗品)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



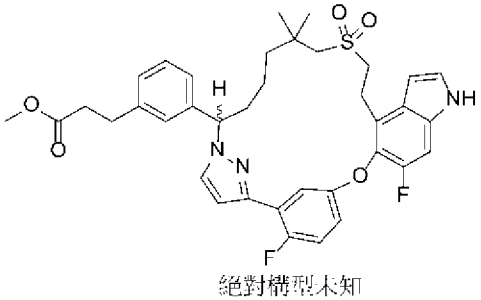
【0931】 步驟G：向步驟F產物(250.0 mg，0.33 mmol)在四氫呋喃(12 mL)及甲醇(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(2 mL，2 mmol，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後濃縮以移除有機溶劑。將殘留物溶解在3 mL水中，然後用1M鹽酸酸化至pH約4.0。然後將水溶液用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將有機溶液用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.22 g，粗品) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【0932】 步驟H：向步驟G之產物(0.21 g，0.3 mmol)在20 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加三甲胺(0.15 g，1.5 mmol)。將反應在80℃下攪拌4小時，然後用1M鹽酸(5 mL)及水(30 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈白色固體之標題化合物(152.0 mg，77%)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

3-[3-[(6S)-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯之鏡像異構物1及2

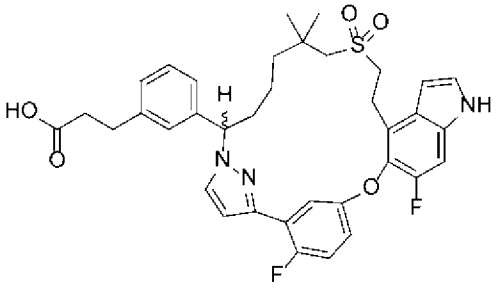


絕對構型未知

【0933】 步驟I：向步驟H產物(145 mg，0.22 mmol)在甲醇(15 mL)中之溶

液中添加硫酸(0.27 mL)。將反應在60℃下攪拌4小時，然後濃縮。將粗殘留物溶於冰水(30 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機相用碳酸氫鈉水溶液(2 x 5 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物用手性HPLC純化。條件如下：儀器：Gilson-281；管柱：AD 20*250, 10 um；移動相：己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 70:30；每次進樣之運行時間：14 min；進樣：1 mL。第一溶析物，鏡像異構物1 (56.0 mg，37%)：LCMS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。第二溶析物，鏡像異構物2 (53.0 mg，35%)：LCMS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物24A，*3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1*



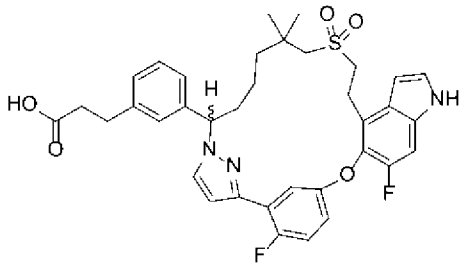
絕對構型未知

【0934】 步驟J：向步驟I中獲得之第一溶析物(50.0 mg，0.074 mmol)在四氫呋喃(6 mL)及甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加1M氫氧化鋰一水合物之溶液(0.2 mL)，將反應在室溫下攪拌3小時。將水溶液用1 M鹽酸酸化至pH約4.0。將水溶液用乙酸乙酯(60 mL)萃取。將乙酸乙酯溶液用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(38 mg，78%)。

化合物24A：MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), , 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-

2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

化合物24B，*3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2*



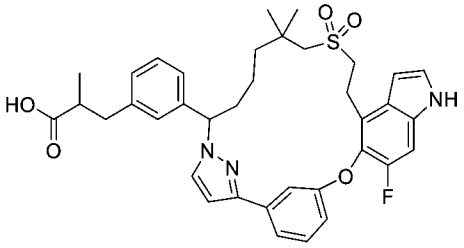
絕對構型未知

【0935】 步驟K：使用與步驟J相同之程序，使步驟I之第二溶析物產物水解，得到呈白色固體之標題化合物(37.0 mg，77%)。

化合物24B：MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* =10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0 , 3.2 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m,1H), 1.42-1.36 (m,1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

【0936】 絕對立體化學未知。

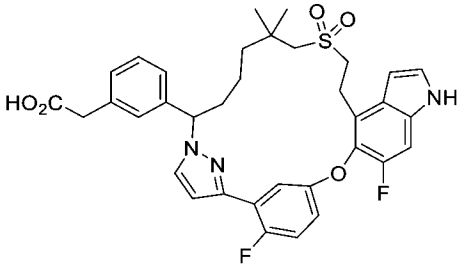
實例25. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【0937】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物54-2，10.6 g，21.1 mmol)，使用針對**實例24**描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物，**化合物25** (0.216 g，0.33 mmol)。

化合物25：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 2H), 5.36 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.97-0.93 (m, 4H) ppm。

實例26. 2-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

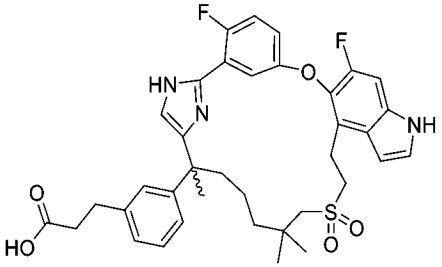


【0938】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1)更換為2-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)乙酸乙酯(中間物54-3，1.62 g，3.29 mmol)，使用針對**實例**

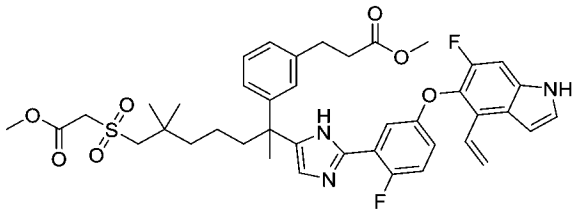
24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之**化合物26** (0.0062 g，0.010 mmol)。

化合物26：MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (brs, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.50–3.44 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例27. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



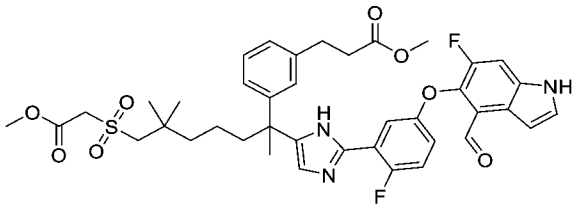
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【0939】 步驟A：向3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3，7.8 g，14.2 mmol)在二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲脒(中間物10-3，4.91 g，15.7 mmol)、碳酸氫鈉(2.39 g，28.5 mmol)。將反應在

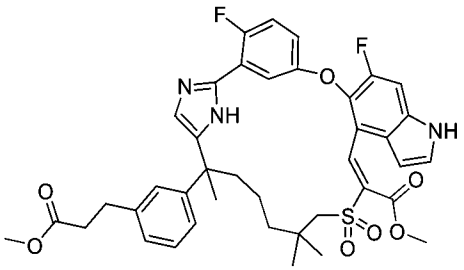
80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(250 mL)稀釋。將分離之有機層用水(2 x 250 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(8.2 g，76%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.85 min (LC-MS方法008)。

3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



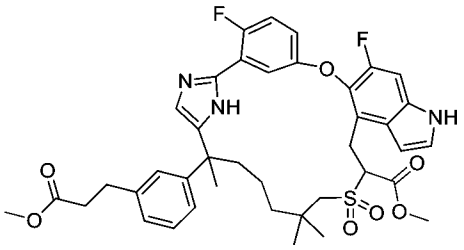
【0940】 步驟B：向3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(步驟A產物，3.00 g，3.94 mmol)在四氫呋喃(150 mL)及水(75 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(2.53 g，11.8 mmol)及四氧化鋨(1 g/mL在水中，30 mL，0.12 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 300 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.1 g，70%產率)。MS (ESI): 764 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.73 min (LC-MS方法008)。

(13E)-22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0941】 步驟C：向3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(步驟B產物，2.1 g，2.75 mmol)在甲苯(400 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(1.17 g，13.7 mmol)及乙酸(0.15 mL，2.75 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16小時，然後濃縮。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。將溶劑移除，且殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(980 mg，48%產率)。MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.94 min (LC-MS方法008)。

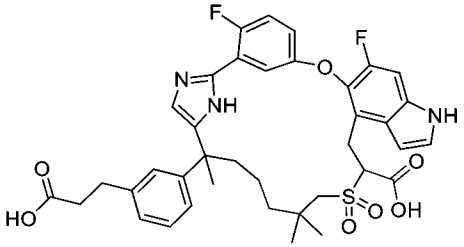
22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯



【0942】 步驟D：向(13E)-22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯(步驟C產物，980 mg，1.31 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (200 mg)。將反應在室溫下在氫氣球下攪拌16小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用四氫呋喃(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(902 mg，91%產率)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.92 min (LC-MS方

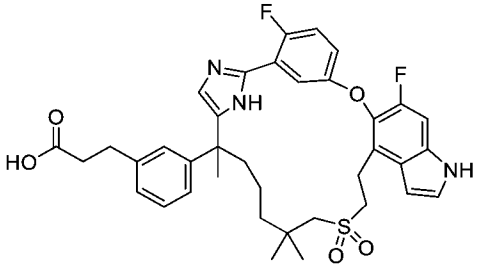
法008)。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0943】 步驟E：向22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯(步驟D產物，902 mg，1.21 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1 M在水中，6 mL)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1 M HCl處理至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，92%產率)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.71 min (LC-MS方法008)。

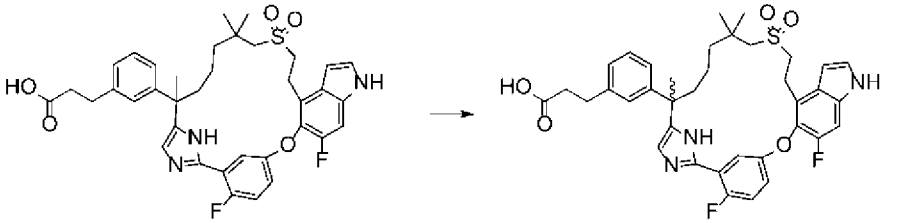
3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0944】 步驟F：向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟

E產物，1.2 g，1.67 mmol)在DMSO (30 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(212 mg，5.0 mmol)及水(2.0 mL，66.6 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌24小時，然後冷卻至室溫，且用1 M HCl酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取，用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(860 mg，產率76%)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法008)。

化合物27A及27B：*3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2*



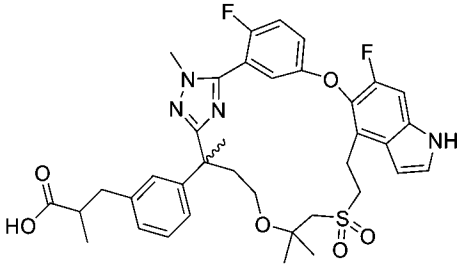
【0945】 步驟G：步驟F之外消旋粗產物(1.38 g，2.04 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL OD；樣品溶液：1.38 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：0.8 mL；溶析液：50:50 CO_2/乙醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4 min。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (507.9 mg，產率：37%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (539.7 mg，產率：39%)。

化合物27A：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m,

2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 4H), 0.89-0.77 (m, 4H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.03 min (LC-MS方法01)。

化合物27B：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.32-2.24 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.895-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 4H), 0.89-0.77 (m, 4H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.03 min (LC-MS方法01)。

實例28. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

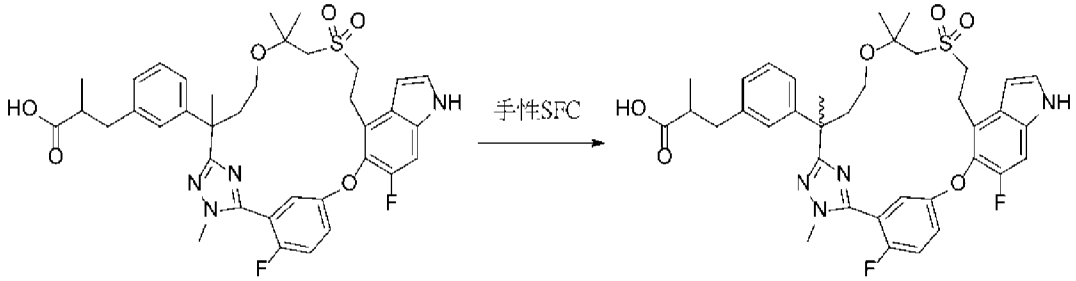


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

【0946】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼

基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物45-5)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A - G)製備呈白色固體之標題化合物(0.85 g，1.2 mmol)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：2.03 min (LC-MS方法008)。

化合物28A及28B：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之異構物1及2*



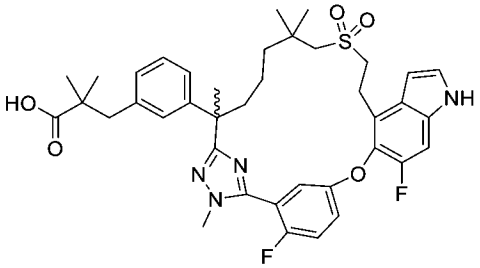
【0947】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(850 mg，1.2 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：850 mg溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：0.8 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物28A**) (302 mg，產率36%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物28B**) (271 mg，產率32%)。

化合物28A： ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.33 min (LC-

MS方法01)。手性HPLC：100%。

化合物28B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.33 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

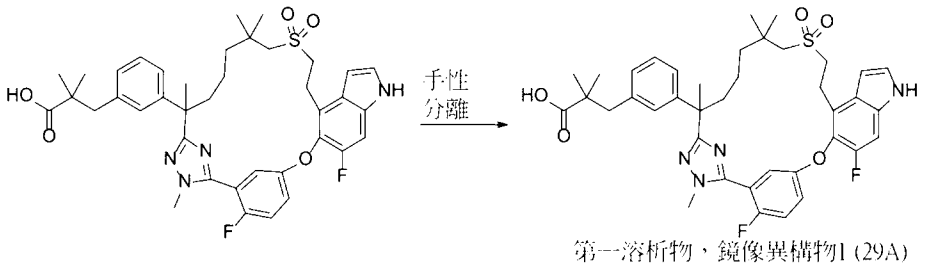
實例29. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸

【0948】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-di甲基丙酸乙酯(中間物45-4，1.8 g，3.24 mmol)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A - G)製備呈白色固體之標題化合物(0.200 g，0.28 mmol)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.95 min (LC-MS方法008)。

化合物29A及29B，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸之鏡像異構物1及2*



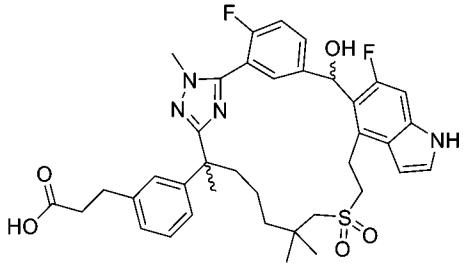
【0949】 步驟B：步驟A之外消旋產物(200 mg，0.28 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IG；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.9 mL；移動相：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物29A**) (40.8 mg，產率20%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物29B**) (44.2 mg，22%)。

化合物29A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.50 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

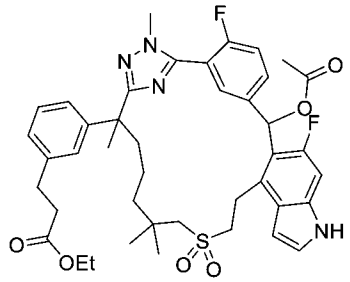
化合物29B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* =

3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.50 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

實例30. 3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸非鏡像異構物



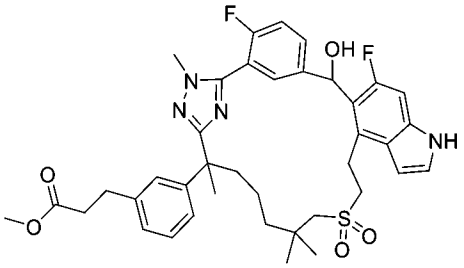
3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015, 23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0950】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯基)甲酯氫碘酸鹽(中間物57，1.55 g，2.67 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A - D)製備呈白色固體之標題化合物(1.3 g，1.68 mmol)。MS (ESI): 775 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.51 min (LC-MS方法22)。

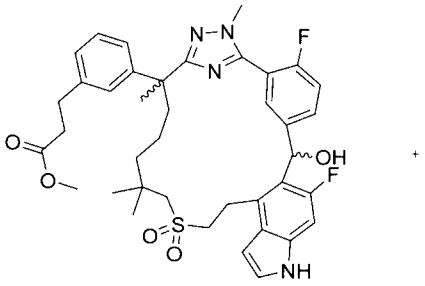
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【0951】 步驟B：向步驟A產物(1.3 g，1.68 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.464 g，3.36 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑。將殘留物用1N HCl酸化至pH約4，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之4種非鏡像異構物之混合物(標題化合物) (1.1 g，產率91.2%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，RT：1.41分鐘(LC-MS方法22)。

3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2



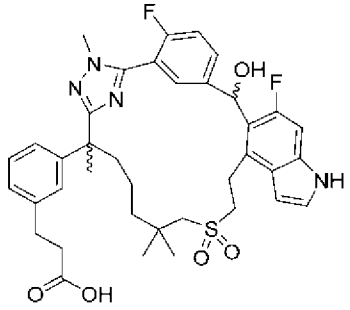
第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
相對構型未知

【0952】 步驟C：將步驟B產物之4種非鏡像異構混合物(0.60 g，0.84 mmol)藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)再次小心純化，得到均呈白色固體之第一溶析物，非鏡像異構物1 (0.3 g，產率50%)，及第二溶析物，非鏡像異構物2 (0.25 g，產率41.7%)。

3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.45 min (LC-MS方法22)。

3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.41 min (LC-MS方法22)。

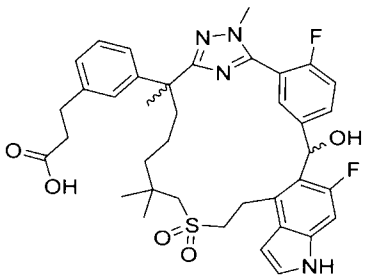
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1 (相對構形未知)



非鏡像異構物1
相對構型未知

【0953】 步驟D：將來自步驟C產物之非鏡像異構物1 (210 mg，0.29 mmol)在7.3 mL氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中)中之溶液在室溫下攪拌2小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之標題化合物(絕對構形未知) (160 mg，產率77%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.30 min (LC-MS方法22)。

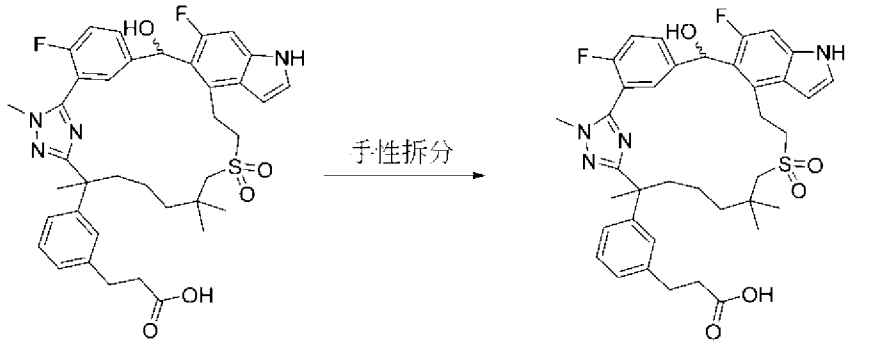
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物2 (絕對構形未知)



非鏡像異構物2
相對構型未知

【0954】 步驟E：使用與步驟D中描述之相同之程序，使步驟C之非鏡像異構物2產物(0.22 g，0.31 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(0.14 g，86%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.27 min (LC-MS方法22)。

化合物30A及30B *3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2*



非鏡像異構物1
相對構型未知

第一溶析物，鏡像異構物1 (30A)
第二溶析物，鏡像異構物2 (30B)
絕對及相對構型
未知

【0955】 步驟F：步驟D產物之外消旋非鏡像異構物1 (160 mg，0.23 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：160 mg溶解在甲醇(28 mL)中；注入

體積：1.0 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1，係一種不純之產物。此不純之鏡像異構物1藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)進一步純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物1 (絕對及相對構形未知，38.1 mg，產率23%)。

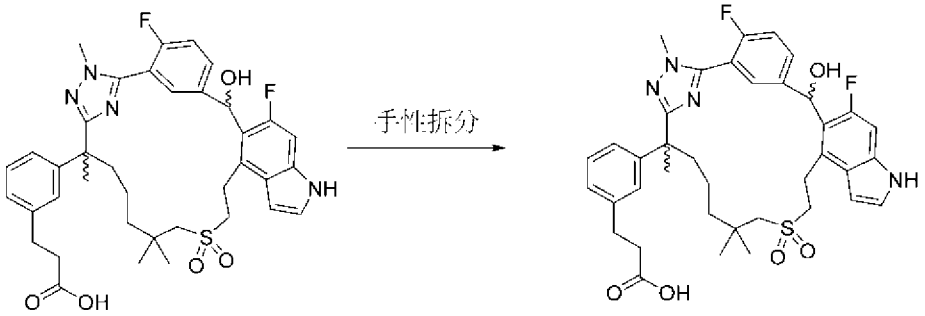
【0956】 第二溶析異構物命名為鏡像異構物2，係一種不純之產物。此不純之鏡像異構物2使用與上述相同之條件進行純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物2 (絕對及相對構形未知，25.8 mg，產率16%)。

化合物30A，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.78 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.08- 7.03 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.60 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H),3.18-3.08 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.37 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物30B，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.78 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.08- 7.03 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.45

(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.61(t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.58-1.39(m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 1H) ppm。ee%：96.58%。

化合物30C及30D：*3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物3及4*



【0957】 步驟G：步驟E產物之外消旋非鏡像異構物2 (140 mg，0.20 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：140 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物3，係一種不純之產物。不純之鏡像異構物3藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)進一步純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物3 (絕對及相對構形未知) (23 mg，產率16%)。

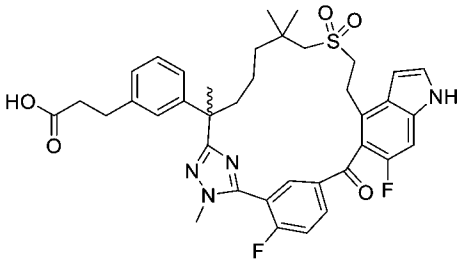
【0958】 第二溶析異構物命名為鏡像異構物4，係一種不純之產物。不純之鏡像異構物4使用與上述相同之條件進行純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物4 (絕對及相對構形未知，27.9 mg，產率20%)。

化合物30C，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

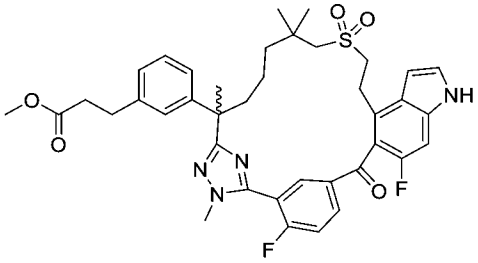
12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物3：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.21(t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.41(m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m,1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38- 2.32 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm。ee%：100%。

化合物30D，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物4：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H),7.20 (t, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-3.90 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40- 2.31 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72- 1.65 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.35-1.28 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm。ee%：98.1%。

實例31. 3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

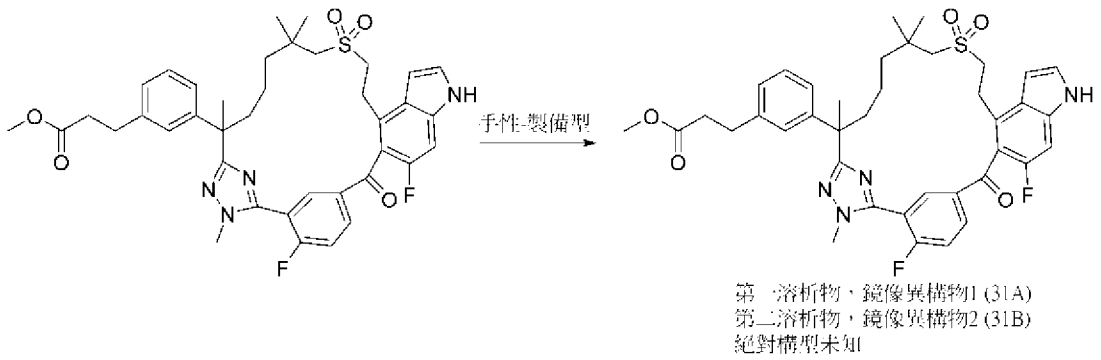


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【0959】 步驟A：將3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(實例30之步驟B產物，400 mg，0.56 mmol)在二甲亞碸(6 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(IBX)(0.467 g，1.67 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將混合物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之產物3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(230 mg，產率58%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.45 min (LC-MS方法22)。

化合物31A及31B：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯之鏡像異構物1及2*



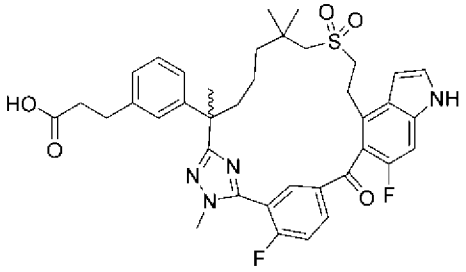
【0960】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(230 mg，0.32 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 µm IC；樣品溶液：230 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.9 mL；溶析液：45:55 二氧化碳/甲醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.3分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物31A**) (絕對構形未知) (89 mg，產率39%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物31B**) (85 mg，產率37%)，呈固體。

化合物31A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.46 min (LC-MS方法22)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.67(m, 2H), 2.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86 (m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物31B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.46 min (LC-MS方法22)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H),7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 2H), 2.97

(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* =12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86(m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物31C：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1 (絕對構形未知)*

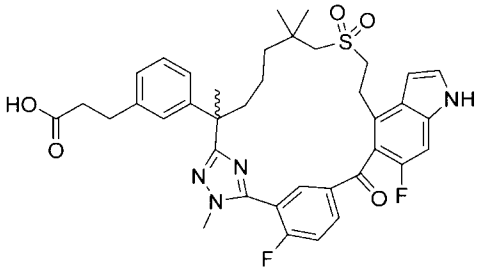


絕對構型未知

【0961】 步驟C：將步驟B化合物之非鏡像異構物1 (65 mg，0.09 mmol)在氫氧化鋰(0.2M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，2.27 mL)溶液中之攪拌溶液攪拌1小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(30.7 mg，產率：48%)。

化合物31C：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘。(LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H),7.60 (t, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 -7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.88 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53- 1.39 (m, 1H), 1.28- 1.18 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。ee%：98.1%。

化合物31D：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2 (絕對構形未知)*

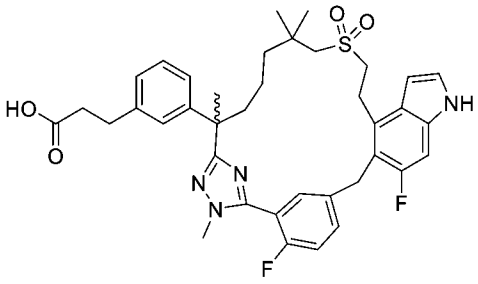


絕對構型未知

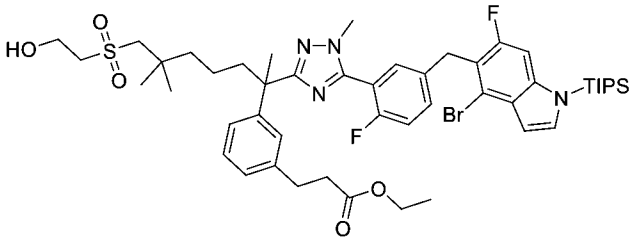
【0962】 步驟D：使用與步驟C中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(56 mg，0.08 mmol)水解，得到呈固體之標題化合物(26 mg，產率：47%)(絕對構形未知)。

化合物31D：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.81分鐘。(LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.88(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。ee%：98.1%。

實例32. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

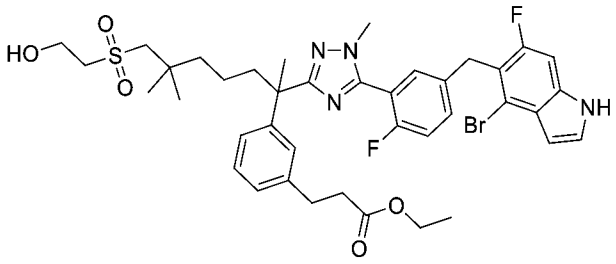


3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



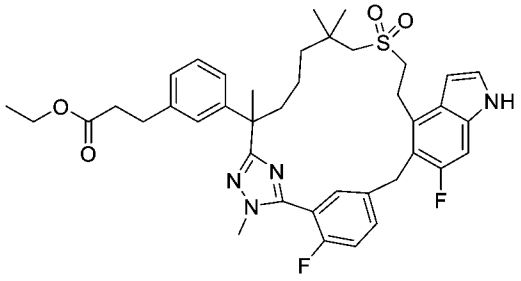
【0963】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物57-1，1.64 g，2.9 mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)，使用**實例6**中針對(2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯描述之反應程序順序(步驟A)製備呈白色固體之標題化合物(1.1 g，47%)。MS (ESI): 969, 971 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.59分鐘。(LC-MS方法09)。

3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0964】 步驟B：在室溫下向3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟A，1.1 g，1.13 mmol)在10 mL四氫呋喃中之攪拌溶液中添加含1M四正丁基氟化銨之四氫呋喃(12 mL，12 mmol)。將混合物攪拌3小時，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，用水(50 mL)洗滌。將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)反萃取，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(0.7 g，75%)。MS (ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.03分鐘。(LC-MS方法09)。

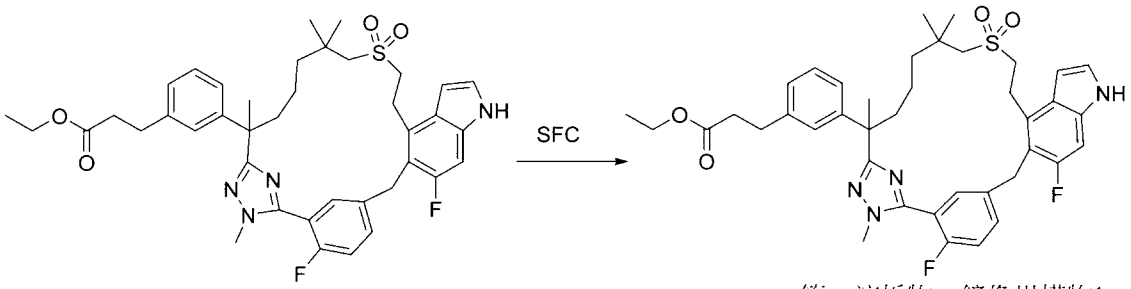
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0965】 步驟C：將(2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(步驟A，**實例6**)更換為3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(上述步驟B產物，1 g，1.17 mmol)，使用針對 **實例6**描述

之反應程序順序(步驟B至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(0.45 g，41%(共3個步驟))。MS (ESI):717 *m/z* $[M+H]^+$。Rt 2.64分鐘。(LC-MS方法010)。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2



第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2
絕對構型未知

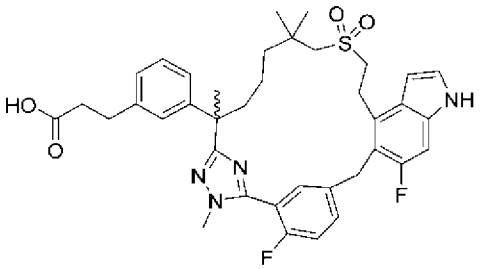
【0966】 步驟D：步驟C產物之外消旋混合物(450 mg，0.73 mmol)使用Thar SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IH；樣品溶液：450 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：1.5 mL；溶析液：65:35二氧化碳/甲醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：120 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (絕對構形未知) (140 mg，31%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (160 mg，產率35%)，呈固體。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，Rt，2.06 min。(LC-MS方法013)，ee% = 100%。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，Rt，2.06 min。

(LC-MS方法013)，ee% = 97.8%。

化合物32A，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1*

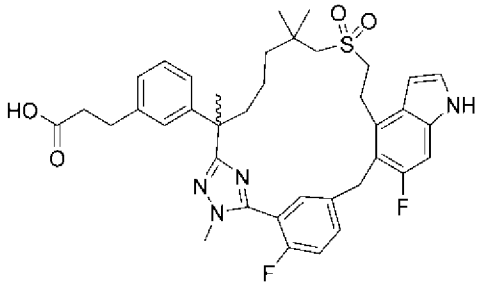


鏡像異構物1 (32A)
絕對構型未知

【0967】 步驟E：將步驟D化合物之鏡像異構物1 (140 mg，0.19 mmol)在氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，2.27 mL)溶液中之溶液攪拌1小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(110 mg，82%)。

化合物32A：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 1.87 minutes (LC-MS Method 013). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=15.2Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 14.4Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 7H) ppm。ee%= 98.9%。

化合物32B，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物2*

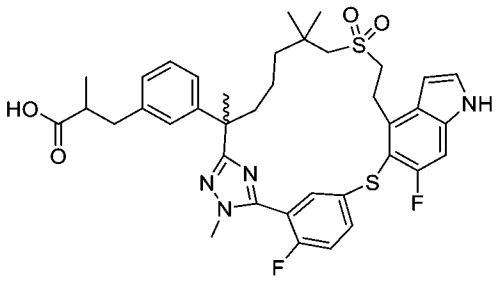


鏡像異構物2 (32B)
絕對構型未知

【0968】 步驟F：使用與步驟E中描述之相同之程序，使步驟D之非鏡像異構物2產物(160 mg，0.22 mmol)水解，得到呈固體之標題化合物(143 mg，92%)。(絕對構形未知)。

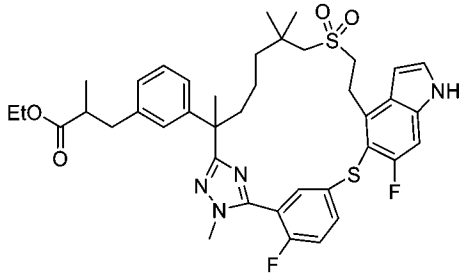
化合物32B：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 1.87分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),), 4.12 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.43-1.38 m, 2H), 1.11-1.04 (m, 7H) ppm。ee% = 100%。

實例33. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



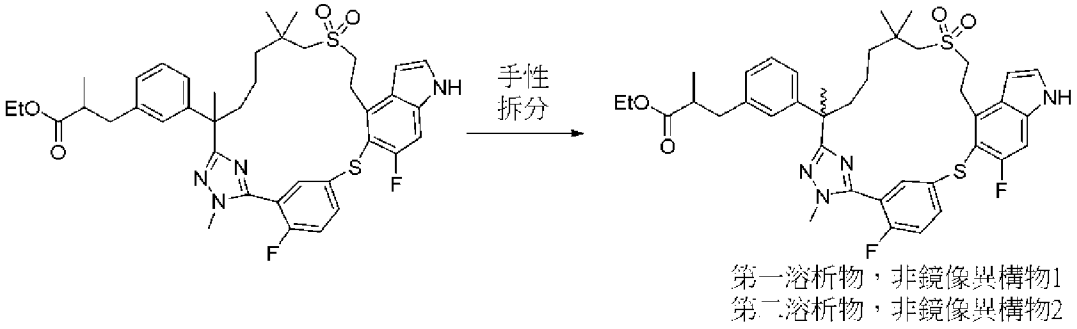
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0969】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，3.2 g，5.91mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-6，3.4 g，6.82 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A-D) 製備呈白色固體之標題化合物(1.47 g，36%，共4個步驟)。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



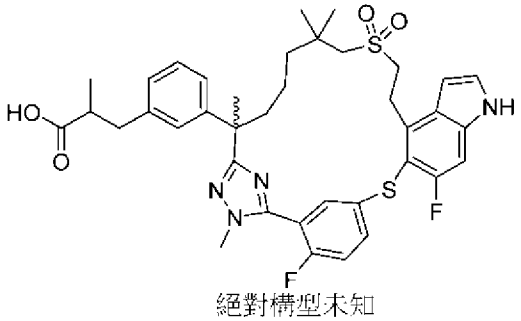
【0970】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(300 mg)使用Thar SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IG；樣品溶液：300 mg溶解在甲醇(35 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧

化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：120 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (絕對構形未知) (70 mg，23%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (93 mg，產率31%)，呈固體。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。ee% = 100%。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。ee% = 99%。

化合物33A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*

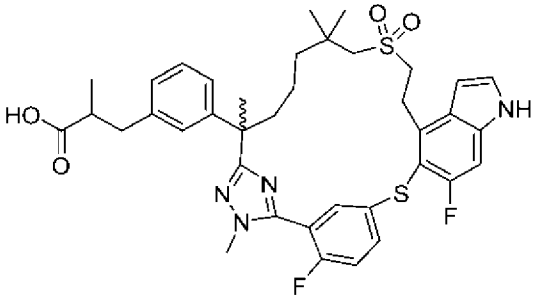


絕對構型未知

【0971】 步驟E：在室溫下將步驟B產物之非鏡像異構物1 (70 mg，93.6 μmol)用氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水 = 3:1:1中) (10 mL)處理2小時。將反應混合物用1 N氯化氫酸化至pH約4，用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物凍乾，得到呈固體之標題產物(絕對構形未知，59.7 mg，89%)。

化合物33A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$。Rt 1.93分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.78 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.42 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 3H) ppm。手性HPLC：100%

化合物33B *3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



絕對構型未知

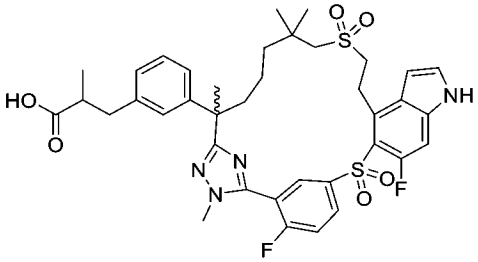
【0972】 步驟F：使用與步驟C中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(93 mg，0.12 mmol)水解，得到呈固體之標題產物(80.5 mg，90%) (絕對構形未知)。

化合物33B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 1.93分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.42 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 3H) ppm。

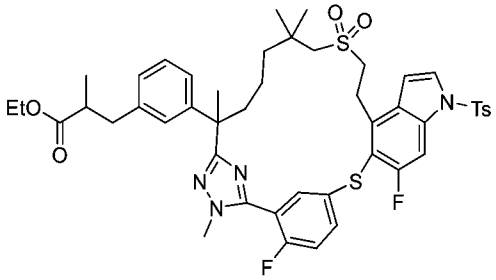
手性HPLC：100%。

實例34. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-

二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



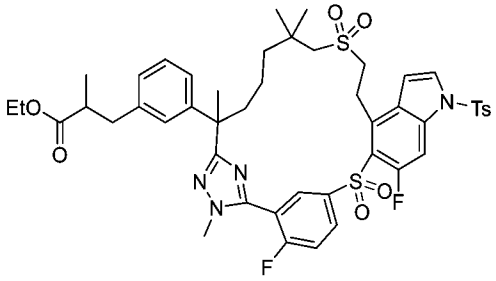
3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0973】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(**實例33**之步驟A產物，400 mg，535 μmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-咪唑(143 mg，642 μmol)及DBU (48 μL，321 μmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(3 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-80%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題產物(410 mg，產率85%)。MS (ESI): 903 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：2.30分鐘(LC-MS方法013)。

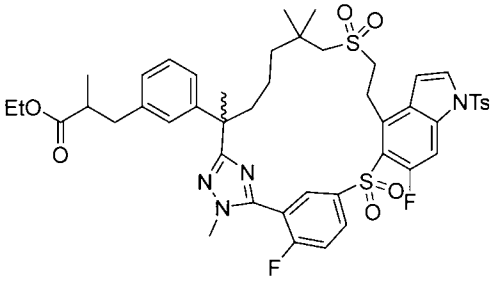
3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-

12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0974】 步驟B：向步驟A產物(410 mg，455 μmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加間氯過氧苯甲酸(235 mg，1.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(360 mg，產率85%)。MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：2.32分鐘(LC-MS方法011)。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
相對構型未知

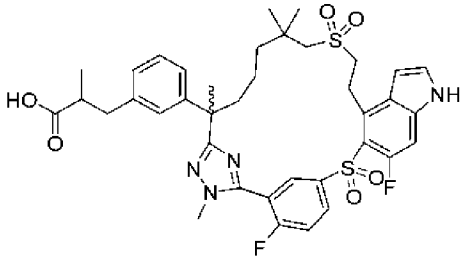
【0975】 步驟C：步驟B產物之外消旋混合物(410 mg)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm AD；樣品溶液：410 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶析液：65:35 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100

bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.6分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (絕對構形未知) (140 mg，34%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (140 mg，產率34%)，呈固體。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$，2.19分鐘，(LC-MS方法013)。ee% = 100%。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$。2.19分鐘，(LC-MS Method 013)，ee%，99%。

化合物34A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*



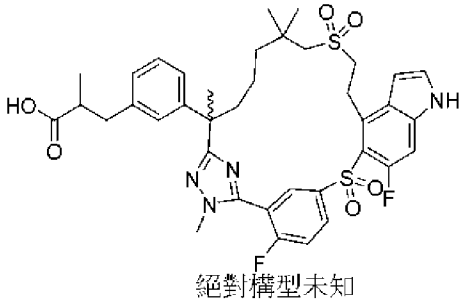
絕對構型未知

【0976】 步驟D：向步驟C產物之分離之非鏡像異構物1 (絕對構形未知，140 mg，150 μmol)在四氫呋喃(12 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中)(6 mL)。將混合物在室溫下攪拌3天，然後用1 N氯化氫酸化至pH約4，且用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(絕對構形未知，56.5

mg，產率50%)。

化合物34A：MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 1.84 minutes (LC-MS Method 013). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36 (m, 1H), 8.33 (dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H) ppm。(兩種非鏡像異構物之1:1混合物)

化合物34B *3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



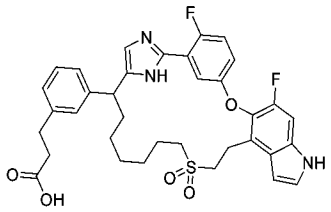
絕對構型未知

【0977】 步驟E：使用與步驟D中描述之相同之程序，使步驟C產物之分離之非鏡像異構物2 (140 mg，0.15 mmol)水解且脫保護，得到呈固體之標題化合物 (48.8 mg，43%) (絕對構形未知)。

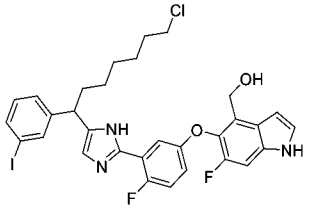
化合物34B：MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：1.84分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36 (m, 1H), 8.33 (dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.0 Hz,

1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H) ppm。(兩種非鏡像異構物之1:1混合物)。

實例35. 3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸

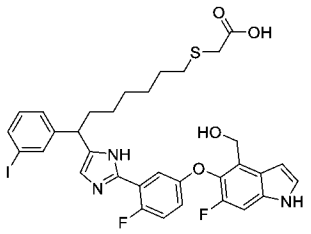


(5-(3-(5-(7-氯-1-(3-碘苯基)庚基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)甲醇



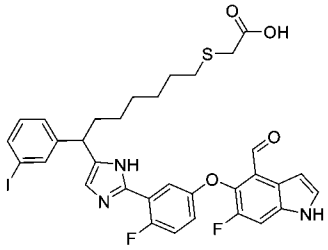
【0978】 步驟A：將步驟A中之乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17)更換為1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2，1.4 g，2.93 mmol)，且將步驟A中之2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18)替代為2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-4，1.12 g，3.51 mmol)，按照如針對**實例21**描述之程序步驟A製備標題化合物(950 mg，35%，黃色固體)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)硫基)乙酸



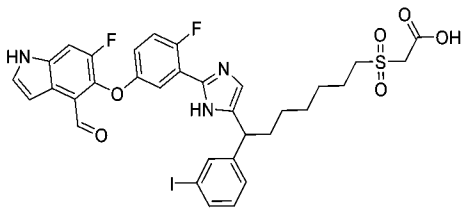
【0979】 步驟B：向2-巰基乙酸(195 mg，2.12 mmol)在甲醇(2 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫氧化鉀(274 mg，4.89 mmol)在甲醇(2 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後在0°C下用步驟A產物(1.1 g，1.63 mmol)在甲醇(6 mL)中之溶液處理。在添加之後，將反應混合物在60°C下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物溶解在水(80 mL)中，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆向層析法純化，得到呈黃色固體之標題化合物(920 mg，77%)。MS (ESI): 754 *m/z* $[M+Na]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)硫基)乙酸



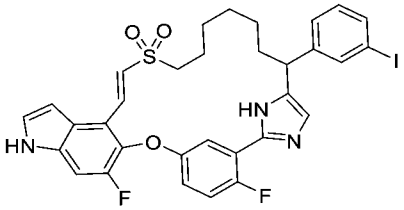
【0980】 步驟C：向步驟B產物(910 mg，1.24 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1.08 g，12.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(625 mg，70%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)磺醯基)乙酸



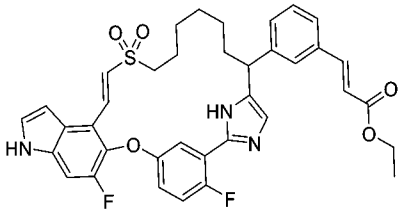
【0981】 步驟D：向步驟C產物(760 mg，1.04 mmol)在甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加700 mg四水合鉬酸銨在7 mL過氧化氫(30%在水中)中之混合物。將反應在室溫下攪拌10分鐘，然後用水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用*飽和*亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆向層析法純化，得到呈淡白色固體之標題化合物(310 mg，39%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。

(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物



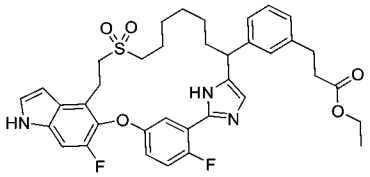
【0982】 步驟E：向哌啶(5 mL)及乙酸(0.5 mL)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加步驟D產物(220 mg，0.29 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(用石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2溶析)純化，得到呈淡白色固體之標題化合物(20 mg，10%)。MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-3-[3-[(14E)-23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



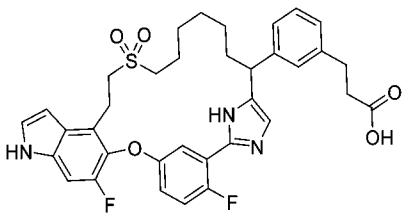
【0983】 步驟F：在氮氣氛圍下在密封管中向步驟E產物(20 mg，0.03 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(6 mg，0.06 mmol)、乙酸鈀(1 mg，0.004 mmol)、三鄰*甲苯*-膦(4 mg，0.01 mmol)及三乙胺(9 mg，0.09 mmol)。將混合物在100°C下攪拌1小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用水(4 x 20 mL)、鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(用石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(15 mg，78%)。MS (ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



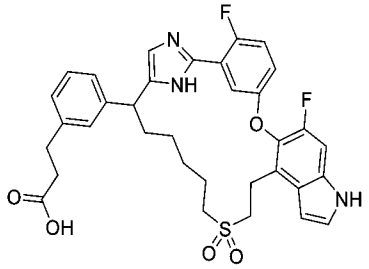
【0984】 步驟G：向步驟F產物(15 mg，0.02 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加10%活性碳載鈀(15 mg)。將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(6 mg，40%)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物35：3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0985】 步驟H：向步驟G產物(6 mg，0.009 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 mg，0.04 mmol)在水(0.9 mL)中之溶液。將溶液在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮以移除溶劑。將殘留物再溶解在水(1 mL)中，用1 N鹽酸酸化至pH約3。將形成之沉澱藉由過濾收集且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(2.8 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.10-6.87 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 10.0 Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.20 (m, 8H) ppm。MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$。

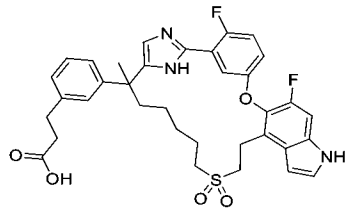
實例36. 3-[3-(22,28-二氟-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



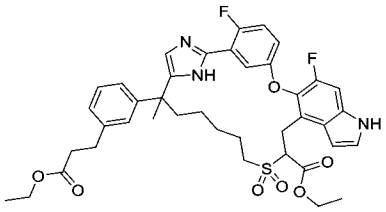
【0986】 將步驟A中之1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2)更換為1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)辛-2-酮(中間物17-3，1.0 g，2.27 mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(步驟A至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(16 mg)。MS (ESI): 634 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.55 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 2.94-2.75 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 4H) ppm。

實例37. 3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

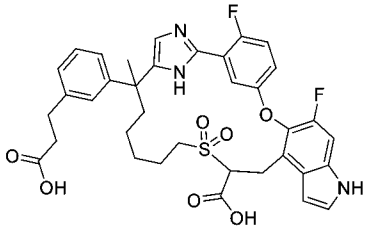


6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



【0987】 步驟A：將**實例35**之步驟A中之1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2)替代為1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4，2.4 g，4.72 mmol)，且將**實例35**之步驟B中之2-巰基乙酸及甲醇/甲醇鈉替代為2-巰基乙酸乙酯(132 mg，1.1 mmol)及乙醇(20 mL)/乙醇鈉(172 mg，2.5 mmol)，按照針對實例35描述之反應程序順序(步驟A至步驟G)製備呈黃色油狀物之標題化合物(65 mg)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法012)。

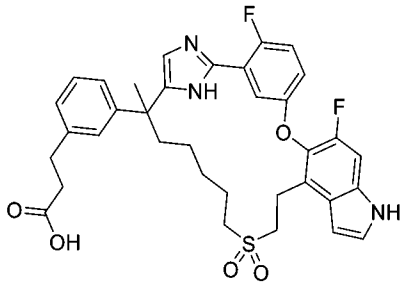
6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0988】 步驟B：向產物(65 mg，0.07 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(15.5 mg，在2 mL水中)。將反應在室溫下攪拌16

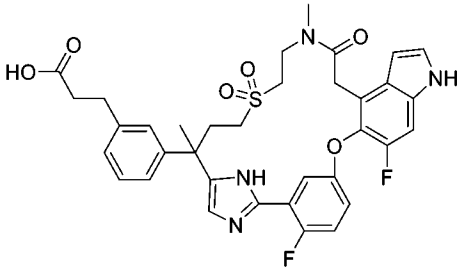
小時。將混合物用1 M鹽酸酸化至pH約4，然後用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(60 mg，89%)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法012)。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



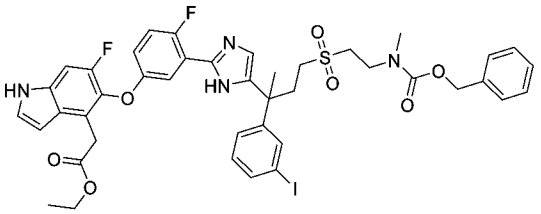
【0989】 步驟C：向步驟H產物(60 mg，0.06 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(8.3 mg，0.19 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌40小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(17.2 mg，40%)。MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法012)。

實例38. 3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



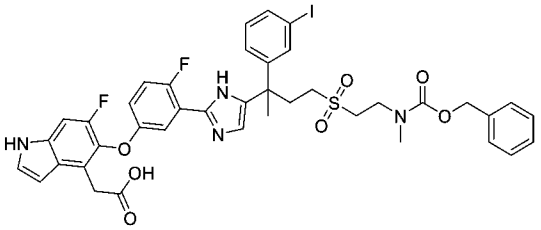
2-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-

基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯



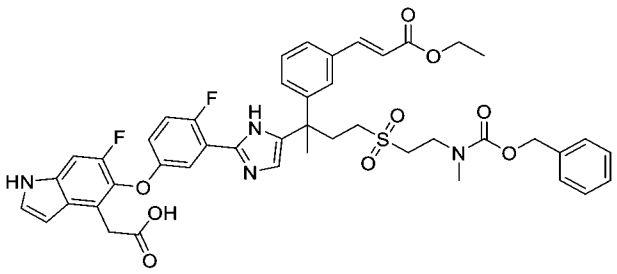
【0990】 步驟A：將步驟A中之乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17)更換為(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯(中間物17-5，0.86 g，1.455 mmol)，且將步驟A中之2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18)更換為2-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78，0.65 g，1.746 mmol)，按照針對實例21描述之程序步驟A製備標題化合物(1.0 g，75%，淡黃色油狀物)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



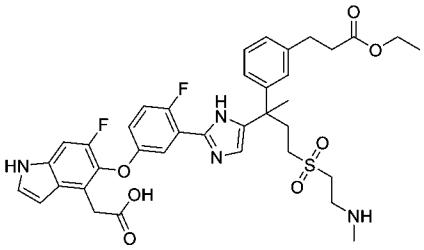
【0991】 步驟B：向步驟A產物(1.0 g，1.21 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(9/3/1，13 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.254 g，6.04 mmol)。將溶液在室溫下攪拌隔夜，用1 N鹽酸酸化至pH約3-4，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(0.967 g，90%)。MS (ESI): 883 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-2-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



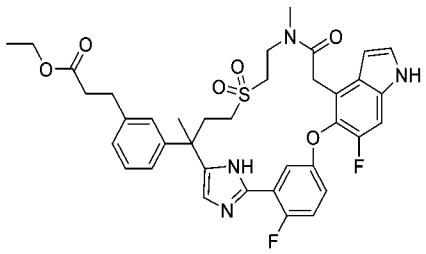
【0992】 步驟C：向步驟B產物(0.328 g，0.057 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(0.0083 g，0.2 mmol)、乙酸鈀(II)(0.0226 g，0.1 mmol)、三乙胺(0.293 mL，5 mmol)。在用氮氣沖洗10分鐘之後，添加丙烯酸乙酯(0.074 g，2 mmol)。將反應混合物在微波下在120℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 25 mL)合併，用飽和氯化鋰(3 x 15 mL)、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.394 g，81%)。MS (ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(5-(3-(5-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



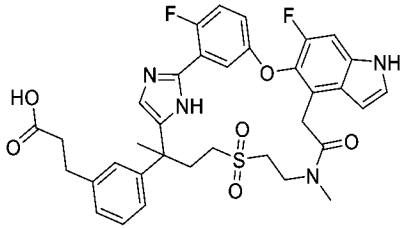
【0993】 步驟D：向步驟C產物(0.198 g，0.232 mmol)在乙酸乙酯(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(5%，0.257 g)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(0.164 g，98%)。MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0994】 步驟E：向步驟D產物(0.164 g，0.227 mmol)在四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺(21 mL/7 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.0117 g，0.061 mmol)及1-羥基苯并三唑(0.0082 g，0.061 g)。然後將懸浮液在室溫下攪拌隔夜，然後用水(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用氯化鋰水溶液(30 mL)、碳酸氫鈉溶液(30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.076 g，48%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。

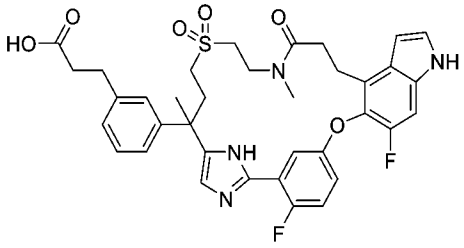
化合物38：3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



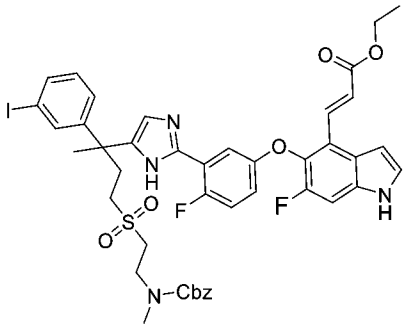
【0995】 步驟F：向步驟E產物(0.076 g，0.108 mmol)在四氫呋喃/甲醇(1:1，6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 M在水中，2 mL)。將混合物在室溫下攪拌兩小時，然後用水(20 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.057 g，78%)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.63分鐘(LC-MS方法011)。

實例39. 3-[3-(23,29-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-

3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸

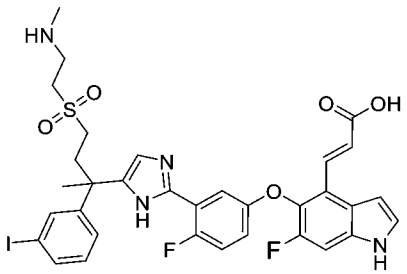


(E)-3-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



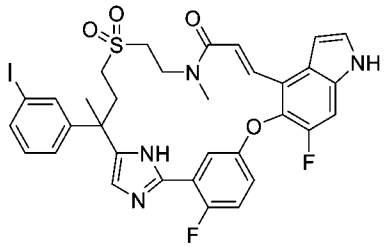
【0996】 步驟A，向(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯(中間物17-5，1.1 g，1.862 mmol)及(*E*)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80B，733 mg，2.047 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(815 mg，9.702 mmol)。將反應混合物在氮氣下在60°C下攪拌18小時，然後用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 =10:1至2:1)純化，得到標題化合物(1.1 g，55%)。MS (ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-3-(6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)丙烯酸



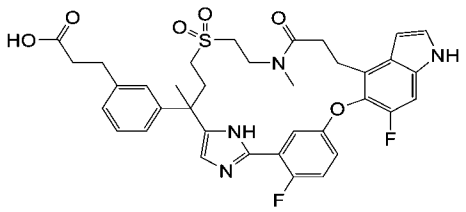
【0997】 步驟B：向步驟A產物(1.1 g，1.192 mmol)在四氫呋喃/甲醇(4/1，20 mL)中之攪拌溶液中添加20 M氫氧化鈉(1.0 mL)。將反應混合物在氮氣下在60°C下攪拌18小時，然後冷卻至室溫，且用濃鹽酸酸化至pH約2。將混合物濃縮。殘留物藉由逆相層析法(乙腈/水＝0至20%)純化，得到標題化合物(100 mg，11%)。MS (ESI): 761 *m/z* $[M+H]^+$。

(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-6,12-二甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-13-酮



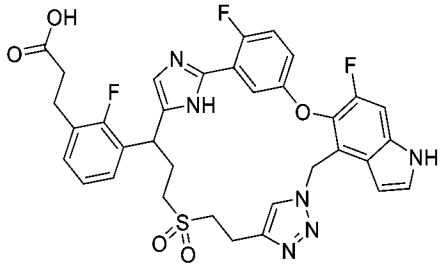
【0998】 步驟C：向步驟B產物(100 mg，0.132 mmol)在四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺(3/1，5 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(76 mg，0.395 mmol)及1-羥基苄基三唑(53 mg，0.395 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，然後用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠急速層析法(石油醚:乙酸乙酯＝10:0至1:1)純化，得到標題化合物(34 mg，34%)。MS (ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法015)。

化合物39：3-[3-(23,29-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



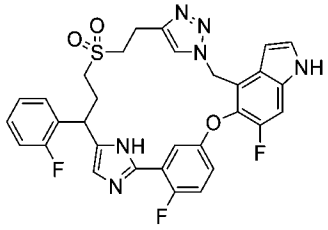
【0999】 步驟D：將(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物(實例35之步驟E產物)更換為此實例之步驟C產物(34 mg，0.046 mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(從步驟F至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(2.1 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘(LC-MS方法016)。

實例40. 3-[3-(24,30-二氟-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)-2-氟-苯基]丙酸

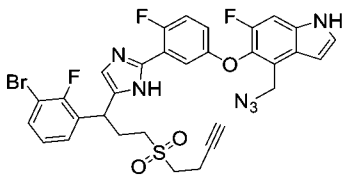


及

實例41. 24,30-二氟-6-(2-氟苯基)-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物

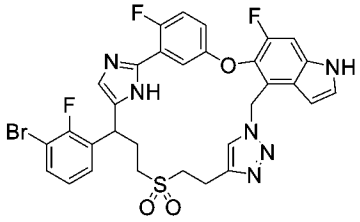


4-(疊氮基甲基)-5-(3-(5-(1-(3-溴-2-氟苯基)-3-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丙基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚



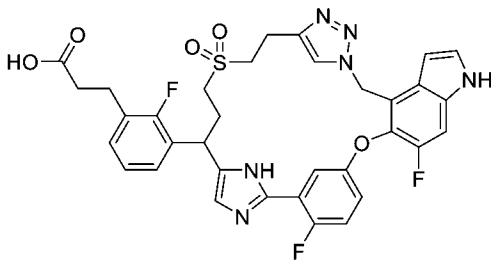
【1000】 步驟A：向1-溴-3-(3-溴-2-氟苯基)-5-(丁-3-炔-1-基磺醯基)戊-2-酮(中間物17-6，100 mg，0.22 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物10-5，75.4 mg，0.22 mmol)及碳酸氫鈉(18.5 mg，0.04 mmol)。將混合物在80℃下加熱2小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(77 mg，50%)。MS (ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法017)。

6-(3-溴-2-氟-苯基)-24,30-二氟-26-氧雜-9λ6-硫雜- 3,13,14,15,21,33 -六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物

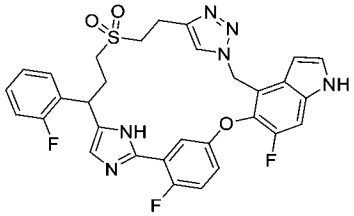


【1001】 步驟B：向步驟A產物(330 mg，0.47 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加四(乙腈)銅(I)四氟硼酸鹽(15 mg，0.047 mmol)及N,N,N-三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺(25 mg，0.047 mmol)。將混合物在40℃下攪拌16小時。在移除溶劑之後，殘留物藉由自動急速層析法(含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(140 mg，42%)。MS (ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物40：3-[3-(24,30-二氟-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)-2-氟-苯基]丙酸



化合物41：24,30-二氟-6-(2-氟苯基)-26-氧雜-9λ6-硫雜- 3,13,14,15,21,33-六氮雜 己 環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三 十 三 碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



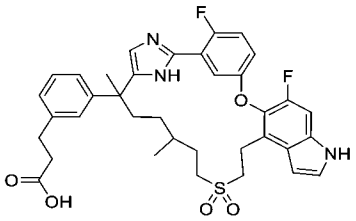
【1002】 步驟C：將(14*E*)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物(實例35之步驟E產物)更換為此實例之步驟B產物(77 mg，0.11 mmol) mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(從步驟F至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物。將混合物藉由製備型HPLC(添加劑：碳酸氫銨)進一步分離，得到第一溶析物為40 (21 mg)，且得到第二溶析物為41 (3.2 mg)，均呈白色固體。

化合物40 MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘(LC-MS方法007)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (t, *J* =7.6 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.99-5.80 (m, 2H) , 4.41-4.37 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.19-3.12(m, 2 H), 2.98-2.92(m, 3 H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H) ppm。

化合物41：MS (ESI): 619 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘(LC-MS方法007)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.4

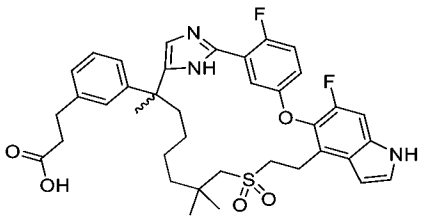
Hz, 1H), 7.31-7.03 (m, 7H), 6.96 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 6.01-5.79 (m, 2H), 4.41-4.37(m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.98-2.96(m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H) ppm。

實例42. 3-[3-(22,28-二氟-6,9-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



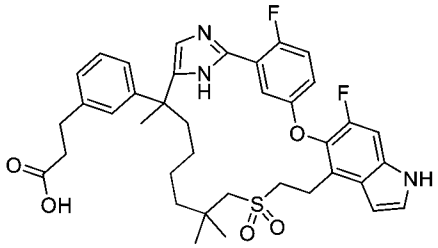
【1003】 將步驟A中之1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4，2.4 g，4.72 mmol)更換為2-((8-氯-6-(3-碘苯基)-3,6-二甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物17-7，780 mg，1.4 mmol)，使用針對實例37描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(30 mg)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法018)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.40 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.84 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.33-1.31 (m, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H) ppm。

實例43. 3-[3-(23,29-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1 (化合物43A)及2 (化合物43B)



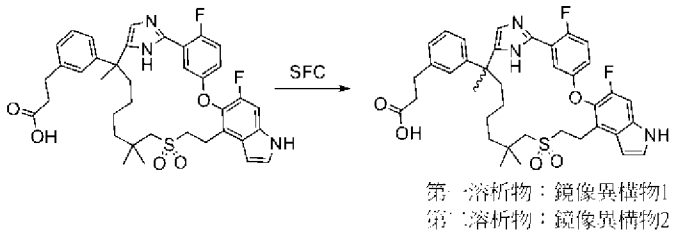
3-[3-(23,29-二 氟-6,11,11-三 甲 基-13,13-二 側 氧 基-25-氧 雜-13λ6-硫 雜-3,20,31-

三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1004】 步驟A：將1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4)更換為3-(3-(1-溴-9-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,8,8-三甲基-2-側氧基壬-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物17-8，2.9 g，5.16 mmol)，使用針對實例37描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(306 mg)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法012)。

3-[3-(23,29-二 氟-6,11,11-三 甲 基-13,13-二 側 氧 基-25-氧 雜-13λ6-硫 雜-3,20,31-三 氮 雜 戊 環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三 十 一 碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



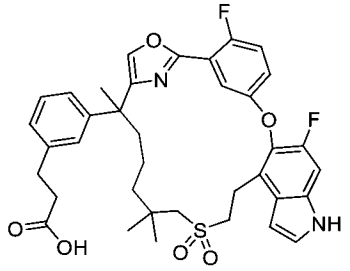
【1005】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(306 mg，0.44 mmol)使用SFC-80儀器(Thar, Waters)進行手性SFC分離；管柱：SSWHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨)＝30/70；流率：80 g/min；背

壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.8分鐘；樣品溶液：5.3 g溶解在200 ml甲醇中；注入體積：1 mL。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(99.9 mg，33%)，命名為化合物43A；獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(84.5 mg，28%)，命名為化合物43B。

化合物43A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 1H)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法012) ppm。

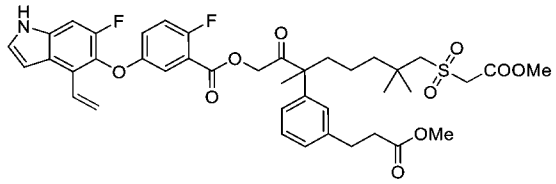
化合物43B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 1H) ppm。690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法012) ppm。

實例44. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



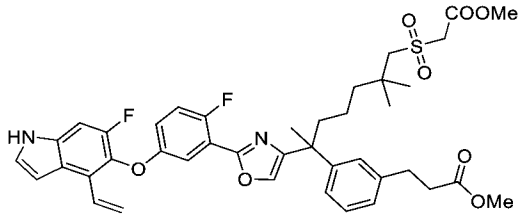
2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸8-((2-甲氧基-2-側氧基乙

基)磺醯基)-3-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛酯



【1006】 步驟A：向3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3，1.8 g，3.29 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84-1，1.04 g，3.29 mmol)及碳酸氫鈉(690 mg，8.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後倒入水(50 mL)中。將混合物用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由管柱層析法在矽膠上(二氯甲烷/乙酸乙酯 = 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.8 g，70.0%)。MS (ESI): 782 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘(LC-MS方法011)，純度(214 nm) >99%。

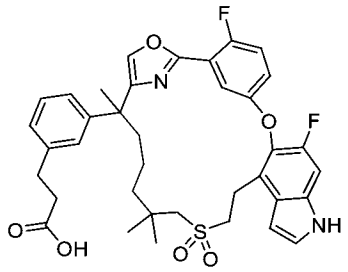
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噁唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1007】 步驟B：向步驟A產物(2 g，2.56 mmol)在乙酸(15 mL)中之溶液中添加乙酸銨(3.94 g，51.2 mmol)。將混合物在115℃下加熱12小時，然後將溶劑移除。將殘留物懸浮在水(40 mL)中，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由管柱層析法在矽膠上(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.58 g，30%)。MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.35分鐘(LC-MS方法011)，純度(214 nm) 99%。

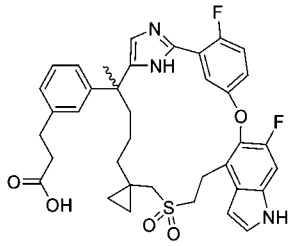
化合物44：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-

12λ6-硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

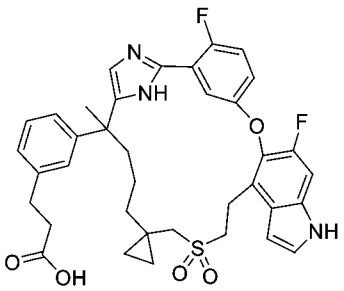


【1008】 步驟C：將步驟B中之3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(實例**2**之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噁唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(此實例中之步驟B產物，0.6 g，0.787 mmol)，使用針對實例**2**描述之反應順序(步驟B至步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(14.2 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘，純度：96% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.30-2.16 (m, 5H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 8H) ppm。

實例45. 3-[3-(22,28-二氟-6-甲基 -12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20] 三 十 碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1 (化合物45B)及2 (化合物45A)

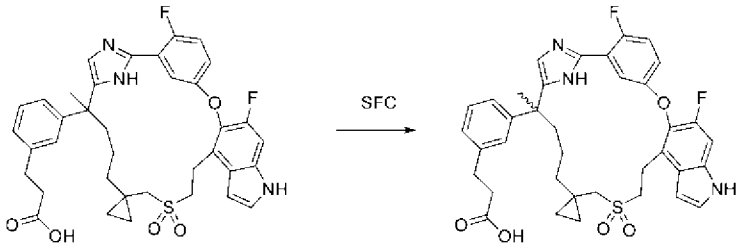


3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三氮雜戊環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸



【1009】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為3-(3-(1-溴-6-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物17-8，3.6 g，6.6 mmol)，使用針對實例**27**描述之反應順序(步驟A至步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(0.27 g)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69m (m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H), 1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三氮雜戊環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



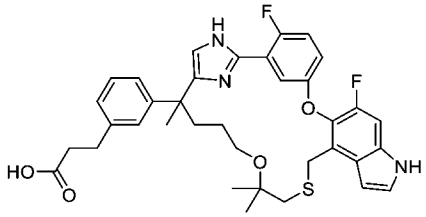
【1010】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(0.33 g，0.45 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IC；樣品溶液：0.33 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：55:45 CO_2/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nM；循環時間：3.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1，化合物45B (98 mg，33%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2，化合物45A (100 mg，33%)。

化合物45B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69 (m,1H), 1.53 (s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H), 1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。手性純度：>99% (手性分析方法：管柱：Cellulose-SC 4.6*100mm 5um；移動相：甲醇(0.2%甲醇氨)；柱溫：40°C；流率：4.0 mL/min；波長：214nm & 359nm；儀器：SHIMADZU；注入體積：8 uL。

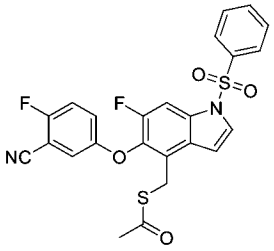
化合物45A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69 (m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H),

1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。手性純度：>99%。

實例46. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

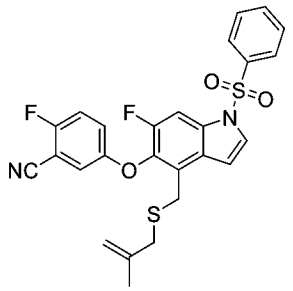


硫代乙酸S-((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)酯



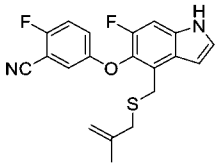
【1011】 步驟A：向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，5 g，9.93 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.67 g，49.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(3.55 g，70%)。MS (ESI): 521 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.3分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法011)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



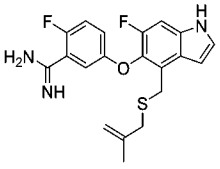
【1012】 步驟B：向步驟A產物(0.67 g，1.34 mmol)及3-氯-2-甲基-丙-1-烯(0.158 g，1.75 mmol)在甲醇(50 mL)及四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(5.4 M在甲醇中，0.381 mL，2.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.2 g，61%)。MS (ESI): 533 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.9分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法020)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



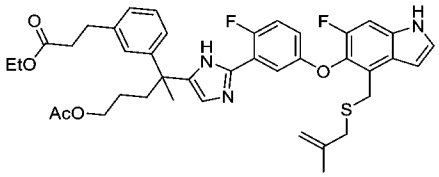
【1013】 步驟C：將步驟B產物(2.2 g，4.31 mmol)在四丁基氟化銨(1 M在四氫呋喃中) (43 mL)中之攪拌溶液在室溫下攪拌3小時，然後用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.25 g，78%)。MS (ESI): 393 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.2分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法021)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒



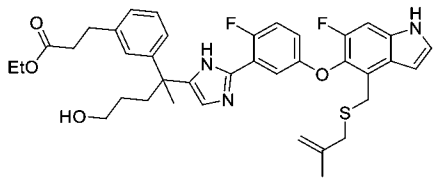
【1014】 步驟D：向步驟C產物(1.25 g，3.37 mmol)在四氫呋喃(31 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1 M在四氫呋喃中，31 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(5 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用0-10%甲醇(含10% 7M氨之甲醇)/二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.85 g，65%)。MS (ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法021)。

3-(3-(5-乙醯氧基-2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1015】 步驟E：向步驟D產物(0.63 g，1.47 mmol)及3-(3-(6-乙醯氧基-1-溴-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸乙酯(中間物17-10，0.6 g，1.55 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.33 g，3.96 mmol)。將混合物在75°C下攪拌隔夜，然後用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.6 g，54%)。MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法011)。

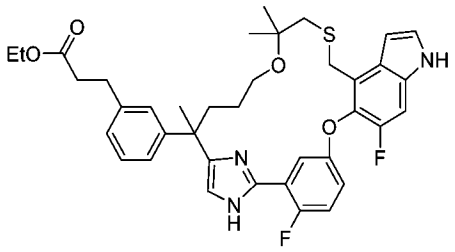
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-5-羥基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1016】 步驟F：向步驟E產物(0.6 g，0.84 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌

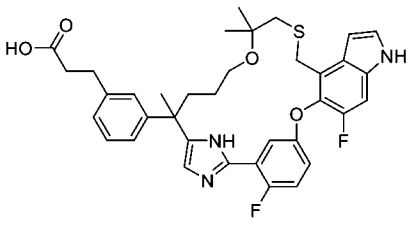
溶液中添加碳酸鉀(0.23 g，1.68 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水(3 x 40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(480 mg，87%)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1017】 步驟G：向步驟F產物(480 mg，0.72 mmol)在乾燥二氯甲烷(48 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(613 mg，5.19 mmol)及對甲苯磺酸(346 mg，1.82 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後過濾。將濾液用乙酸乙酯(90 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(3 x 20 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(23 mg，5%)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$。

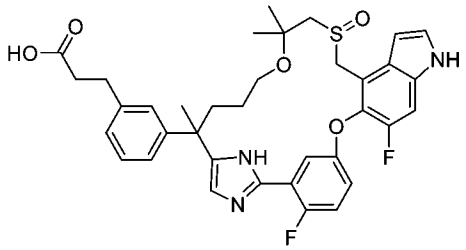
化合物46：3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1018】 步驟H：向步驟G產物(23 mg，0.034 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(3

mL/1 mL/1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(14.6 mg，0.34 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(9 mg，40%)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.51 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.99 - 6.97 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.12 -3.04 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.85 -2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20 - 1.88 (m, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 1H) ppm。

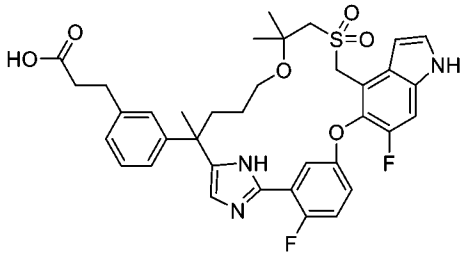
實例47. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13-側氧基-10,24-二氧雜-13λ4-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



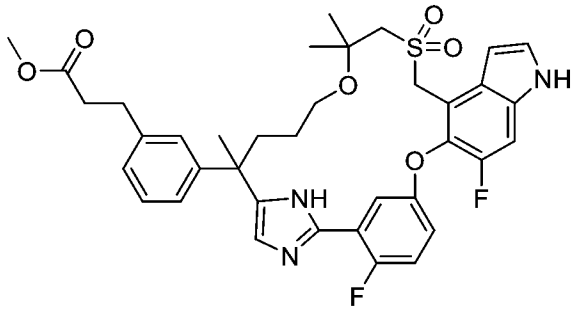
【1019】 向3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸(實例46) (5.6 mg)在甲醇(1 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加0.1 mL四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(30%在水中，1 mL)中之儲備溶液。將反應化合物在0°C下攪拌15分鐘，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 10 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(2 mg，35%)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.57 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.29-

7.21(m,3H),7.19-6.87 (m, 5H), 6.70 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.47(m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.76-2.72 (m, 3H), 2.21-1.73 (m, 2H), 1.52-1.45(m, 4H), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.14-0.98 (m, 1H) ppm。

實例48. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



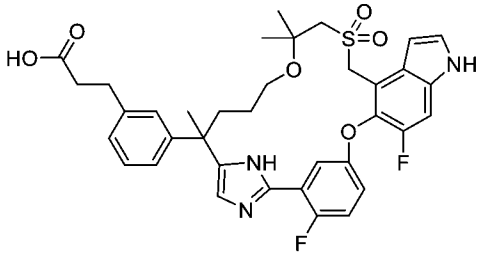
3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【1020】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯(實例46之步驟G產物)(22 mg)在甲醇(2.2 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加0.22 mL四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(30%在水中，1 mL)中之儲備溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 10 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠急速管柱層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(23 mg，99%)。MS

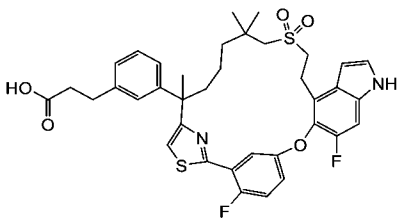
(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物48：3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



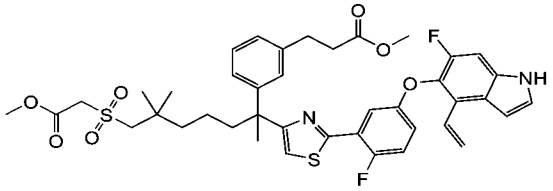
【1021】 步驟B：向步驟A產物(23 mg，0.033 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(3 mL/1 mL/1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(14 mg，0.33 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(1.4 mg，產率：16%)。MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.52 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),7.18 (d, *J* =11.2 Hz,1H), 7.13- 7.09 (m, 2H), 6.98-6.85(m, 5H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 2H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17-1.71 (m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.10-0.99 (m, 1H) ppm。

實例49. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



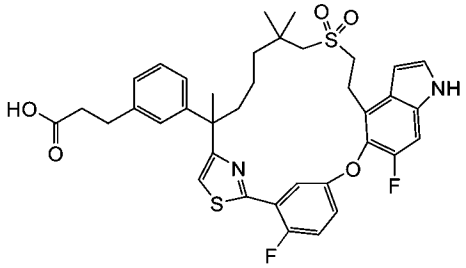
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)噻唑-4-基)-7-

((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1022】 步驟A：向3-[3-[1-(2-溴乙醯基)-6-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)磺醯基-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(中間物8-3，3.4 g，6.21 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12，2.05 g，6.21 mmol)。將反應在80°C下加熱12小時，然後冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(4.25 g，88%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.44分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法021)。

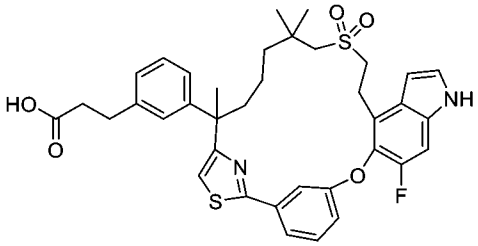
化合物49：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1023】 步驟B：將3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(實例27之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噻唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(此實例之步驟A產物，3.5 g，4.49 mmol)，使用針對實例

27描述之反應順序(步驟B至步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(11 mg)。MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.17-6.94 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 3.43-3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.88-2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.55-2.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

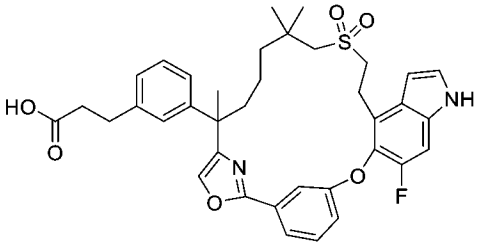
實例50. 3-[3-(22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1024】 將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12)更換為3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12-2，1.70 g，5.44 mmol)，按照針對實例49描述之反應順序(步驟A至步驟B)製備呈淺黃色固體之標題化合物(41 mg)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (m, 3H)。

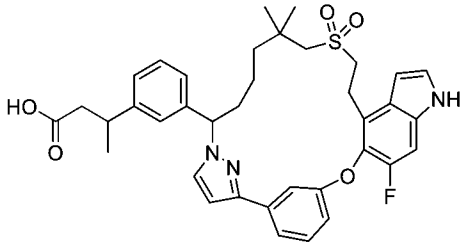
實例51. 3-[3-(22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

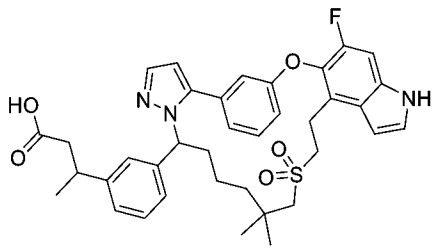


【1025】 將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84-1)更換為3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84，4 g，13.5 mmol)，按照針對實例44描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(32 mg)。MS (ESI): 659 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.23分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.44-1.25 (m, 2H), 1.21-1.01 (m, 8H) ppm。

實例52. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丁酸



實例53. 3-[3-(23-氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丁酸



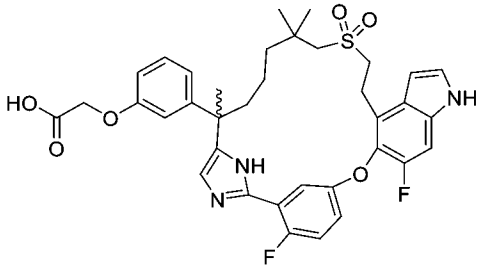
【1026】 將步驟A中之3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-6-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丁酸甲酯(中間物54-4，3.0 g，6.34 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物(130 mg)。此混合物不可藉由急速層析法分離，且藉由製備型HPLC進一步純化，得到第一溶析物，化合物52 (38 mg，31%)及第二溶析物，化合物53 (5.4 mg，4%)，兩者均呈白色固體。

化合物52：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 5.35 (dd, J_1=2.8 Hz, J_2 =12.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 3H), 1.19-1.05(m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.06-0.93 (m, 1H), 0.97 (s, 3H) ppm。

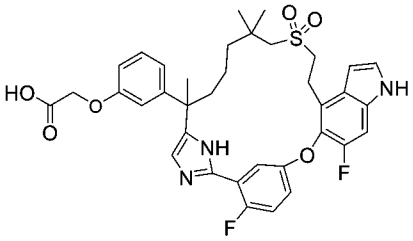
化合物53：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘，純度：96% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.36 (dd, J_1 =3.6 Hz, J_2=11.2 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.92 (q, *J* = 14 Hz, 2H), 2.53-2.41 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.16

(s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 2H) ppm。

實例54. 2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸之鏡像異構物1 (化合物54B)及2 (化合物54A)

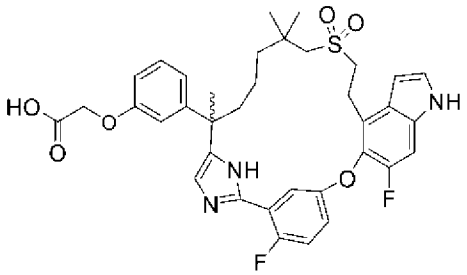


2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸



【1027】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為2-((8-溴-6-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸甲酯(中間物17-11，1.05 g，1.91 mmol)，使用針對實例27描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(外消旋，115 mg)。MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.75分鐘，純度：80% (254 nm) (LC-MS方法022)。

2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

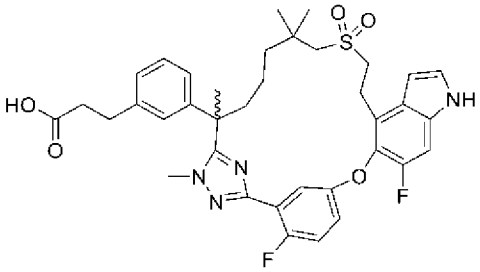
【1028】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(0.14 g，0.21 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm SSWHELK；樣品溶液：0.14 g溶解在甲醇(8 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：50:50 二氧化碳/乙醇，含0.5%甲基乙胺添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物54B (40 mg，28%)，且第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物54A (40 mg，28%)。

化合物54A：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 6H), 6.72-6.71 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H) ppm。

化合物54B：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 6H), 6.71-6.72 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.51-6.52 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H) ppm。

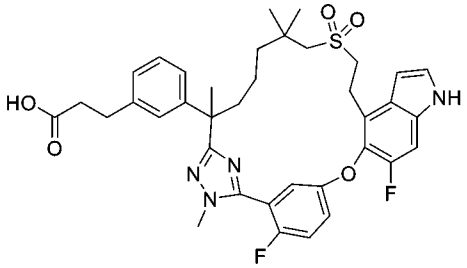
實例55. 3-[3-(22,28-二氟-4,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12 λ6-硫

雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6yl)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

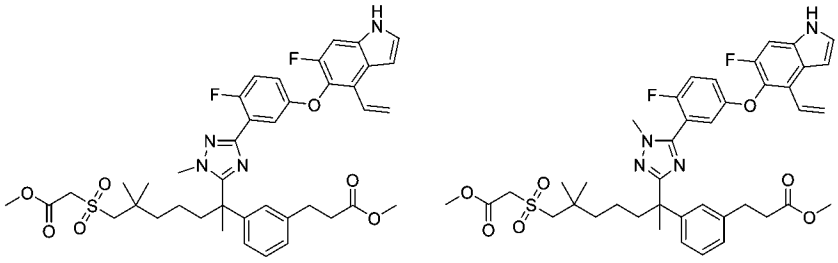


第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

實例56. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



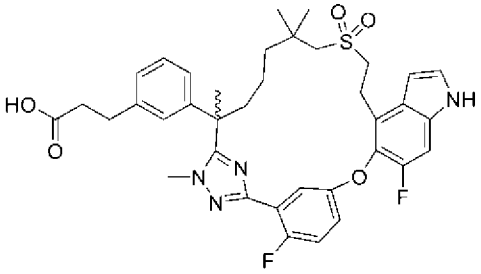
3-(3-(2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯及3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1029】 步驟A：向7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43-2，2.70 g，5.74 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧

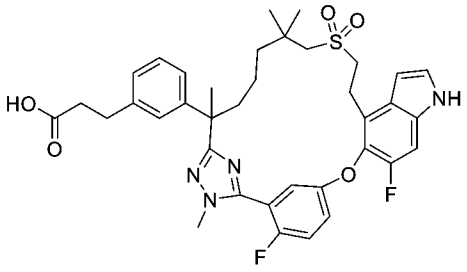
基)-苯甲脒(中間物10-3，1.8 g，5.74 mmol)、N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5,b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽N-氧化物(3.27 g，8.64 mmol)及二異丙基乙胺(2.22 g，17.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用甲肼硫酸(8.61 mmol，1.24 g)及乙酸(1.64 ml)處理。將反應混合物在80°C下加熱3小時，冷卻至室溫，且用水(300 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(2.97 g，66%)。MS (ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.30分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

化合物55A及55B：3-[3-(22,28-二氟-4,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及鏡像異構物2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

化合物56：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1030】 步驟B：將3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-

((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(實例24中之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯及3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯之混合物(此實例之步驟A，2.2 g，2.83 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟B至K)製備標題化合物。自實例24之相應步驟H獲得之外消旋甲酯(700 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, waters)；管柱，IG 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(含0.2%氨之甲醇作為添加劑) = 40/60；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：700 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物(173 mg)，鏡像異構物1，進一步水解為化合物55A (118 mg，70%)；使第二溶析物(176 mg)，鏡像異構物2，進一步水解為化合物55B (147 mg，85%)；使第三溶析物(60 mg)，區域異構物及外消旋混合物，進一步水解為化合物56 (48.8 mg，83%)，按照實例24之步驟J或步驟K中描述之程序。

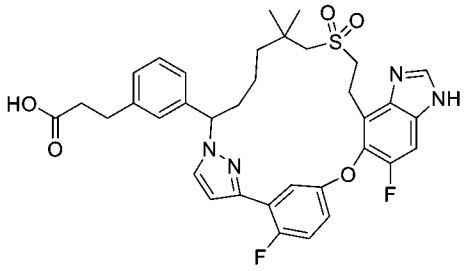
化合物55A：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (dd, *J* = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。

化合物55B：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：>99%

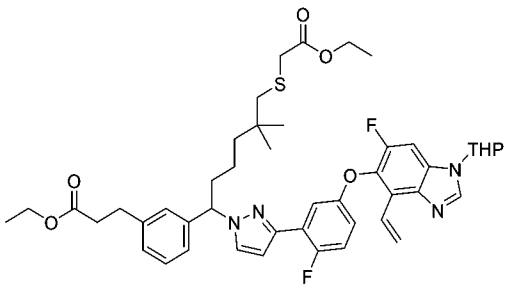
(254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.87 (dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。

化合物56：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39–7.29 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.27–3.16 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63–1.55 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

實例57. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

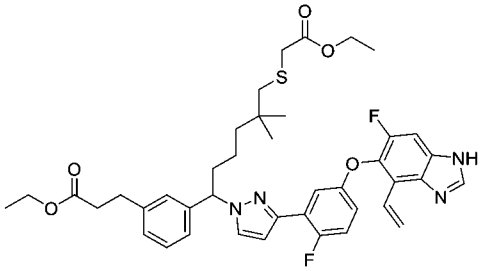


3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【1031】 步驟A：向6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑(中間物21-3，1.2 g，2.84 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1，1.69 g，3.12 mmol)及碳酸銫(1.85 g，5.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至1/1)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.7 g，72%)。MS (ESI): 829 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.40分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。

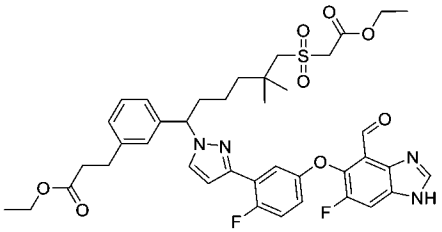
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【1032】 步驟B：向步驟A產物(1.0 g，1.21 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸吡啶鎓(909 mg，3.62 mmol)。將反應混合物在40°C下攪拌2天。將溶劑移除，且殘留物藉由自動矽膠層析法用石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至1/2溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(830 mg，92%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。

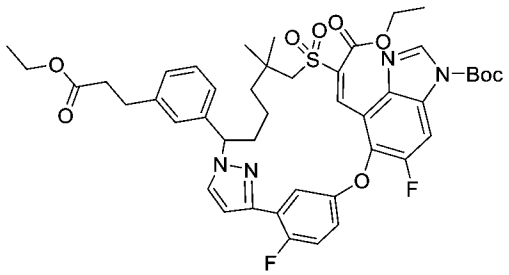
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-

苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



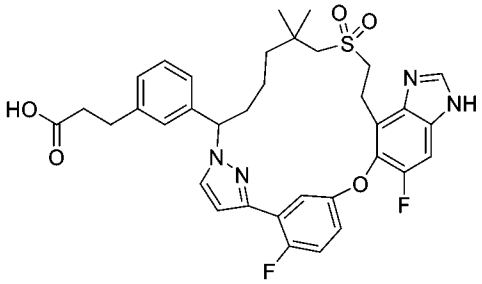
【1033】 步驟C：將3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(實例24之步驟B產物)更換為3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)-苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，810 mg，1.0 mmol)，使用針對實例24描述之程序順序(步驟C及D)製備呈無色油狀物之標題化合物(480 mg)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法023)。

(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13,19-二甲酸O19-三級丁酯O13-乙酯



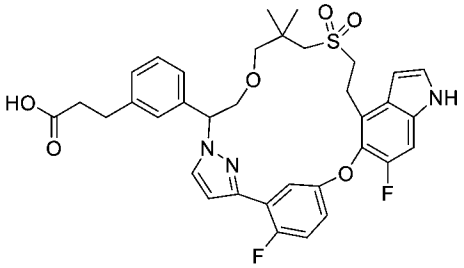
【1034】 步驟D：向步驟C產物(114 mg，0.133 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯(145 mg，0.666 mmol)及N,N-二甲基胺基吡啶(16.3 mg，0.133 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且濃縮。殘留物藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(46 mg，37%)。MS (ESI): 861 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.51分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法023)。

化合物57：3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



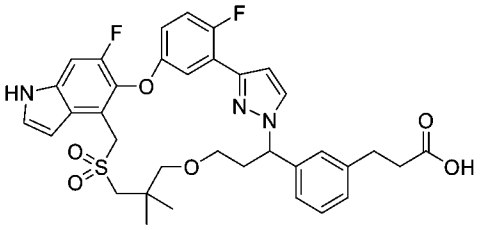
【1035】 步驟E：將(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯(實例24之步驟E產物)更換為(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13,19-二甲酸O19-三級丁酯O13-乙酯(此實例之步驟D產物，76 mg，0.08 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟F - H)製備呈白色固體之標題化合物(3 mg)。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例58. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1036】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-2-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-5，0.58 g，1.18 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物(9 mg)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.8分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 4H), 7.12–7.03 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

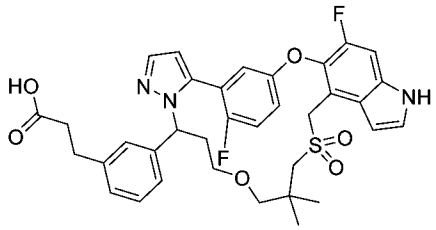
實例59. 3-[3-(22,28-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-9,24-二氧雜-13λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



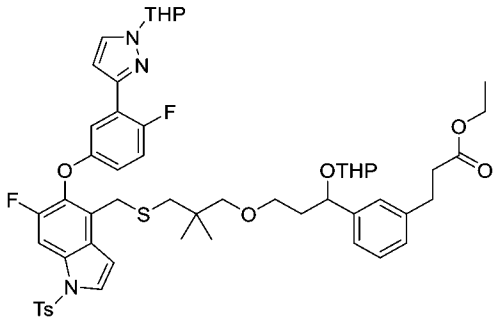
及

實例60. 3-[3-(23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-

1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸

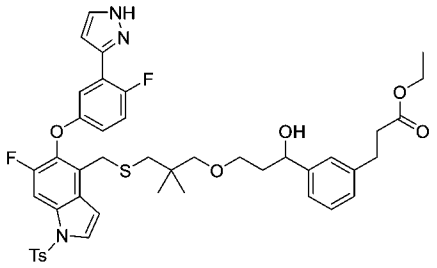


3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯



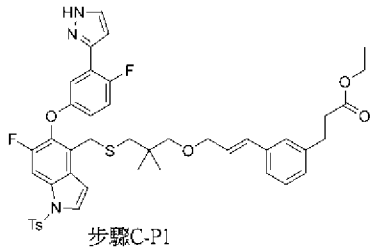
【1037】 步驟A：向3-(3-(3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33F-1，190 mg，0.395 mmol)及4-(溴甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物87，290 mg，0.433 mmol)在乙醇(4 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(40.3 mg，0.59 mmol)。將混合物在20℃下攪拌3小時，然後用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含20%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(390 mg，94%)。MS (ESI): 1022 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：3.73分鐘，純度：>95% (214 nm) (LC-MS方法020)。

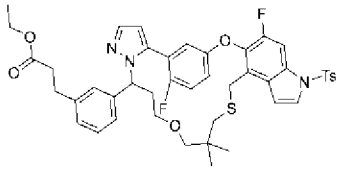
3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-羥基丙基)苯基)丙酸乙酯

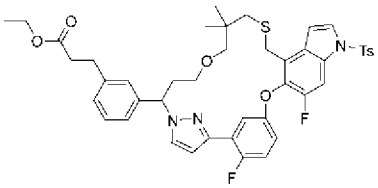


【1038】 步驟B：向步驟A產物(390 mg，0.38 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(400 mg，2.33 mmol)。將混合物在50°C下攪拌42小時，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(含25%至45%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(260 mg，82%)。MS (ESI): 832 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.17分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.49-3.29 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H) ppm。

3-[3-[23,29-二氟-12,12-二甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16, 18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯(步驟C-P2)及3-[3-[22,28-二氟-11,11-二甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-9,24-二氧雜-13-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯(步驟C-P3)


步驟C-P1


步驟C-P2


步驟C-P3

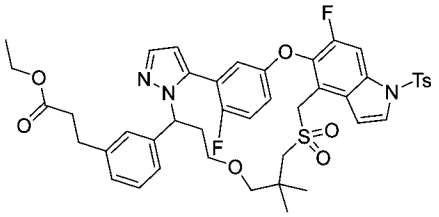
【1039】 步驟C：在手套箱中向步驟B產物(260 mg，0.313 mmol)在無水二噁烷(12 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基-λ5-亞膦基)乙腈(377 mg，1.56 mmol)。將混合物在微波照射下在145℃下攪拌40分鐘。將反應混合物在水(20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC (儀器：Gilson 281 (PHG012)；管柱：Xtimate C18 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨及0.025%氨)，B：乙腈；梯度：80% B 1分鐘，然後95% B 7分鐘，在15分鐘時停止；流率：30 mL/min；偵測波長：214/254 nm；進樣數：19)純化。第一溶析物命名為步驟C-P1 (10 mg，4%)；第二溶析物命名為步驟C-P2 (40 mg，16%)。第三溶析物命名為步驟C-P3，(30 mg，12%)；全部為白色固體。

【1040】 C-P1：(E)-3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙-1-烯-1-基)苯基)丙酸乙酯(脫水產物)。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.39分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.00 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69 (dt, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (s, 6H) ppm。

【1041】 C-P2：3-[3-[23,*29*-二氟-12,12-二甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16, 18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.50分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.35-2.26 (m, 5H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

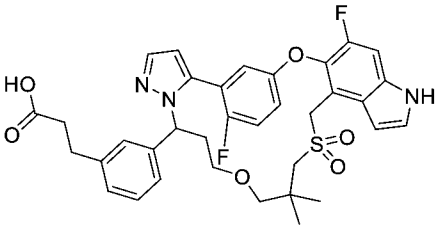
【1042】 C-P3：3-[3-[22,28-二氟-11,11-二甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-9,24-二氧雜-13-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]*丙酸乙酯*。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.55分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.77 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.59 (s, 3H) ppm。

3-[3-[23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯



【1043】 步驟D：向步驟C產物步驟C-P2 (90 mg)在甲醇(9 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加鉬酸銨(180 mg)在過氧化氫水溶液(30%，0.9 mL)中之溶液。將混合物在此溫度下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色膠狀物之標題產物(90 mg，94%)。MS (ESI): 846 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.24分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法020)。

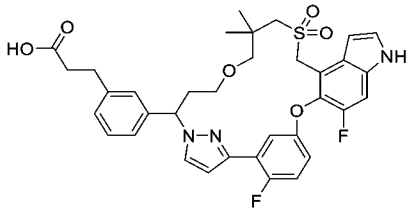
化合物60：3-[3-(23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸



【1044】 步驟E：向步驟D產物(100 mg，0.12 mmol)在甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(22.2 mg，1.0 mmol)在水(2 mL)中之溶液。將混合物在25°C下攪拌16小時，用水(10 mL)稀釋，且用鹽酸(1 M)酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC (儀器：Gilson 281 (PHG012)；管柱：Xtimate C18 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨及0.025%氨)，B：乙腈；梯度：32%至45% B在8分鐘中，在15分鐘時停止；流率：30 mL/min；偵測波長：214/254 nm；滯留時間：14分鐘；進樣數：6)純化。獲得呈白色固體之標題化合物(35.2 mg，46%)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘，純度：>99% (214 nm)

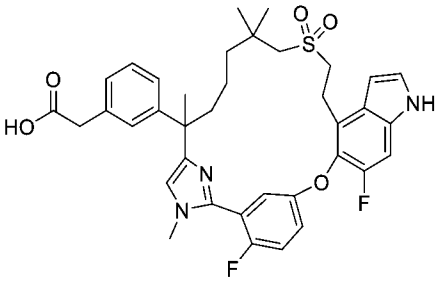
(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.96-6.80 (m, 2H), 6.66 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 5.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.30 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物59：3-[3-(22,28-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-9,24-二氧雜-13λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



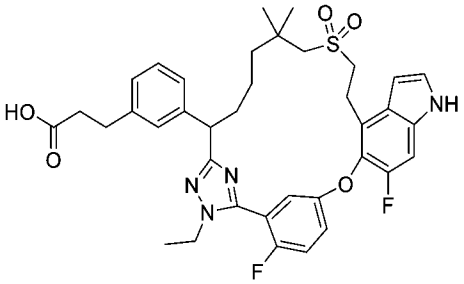
【1045】 步驟F：將步驟C產物步驟C-P3 (70 mg，0.083 mmol)利用步驟D氧化、然後步驟E水解中描述之相同條件轉化為標題化合物(36.2 mg，58%)。MS (ESI): 664 m/z [M+H]$^+$，滯留時間：1.62分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.60 (dd, J = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

實例61. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸



【1046】 將3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為2-((8-溴-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物17-12，4 g，7.12 mmol) 且將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3)更換為2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲腈(中間物90，2.33 g，7.12 mmol)，使用針對實例**27**描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈固體之標題化合物(205 mg)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.05 (s, 6H)。

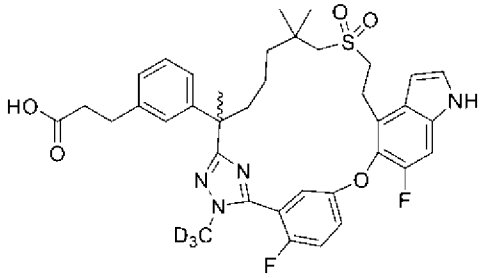
實例62. 3-[3-(3-乙基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1047】 將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-

(甲基-d_3)-肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-6,6-二甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-6，3.0 g，5.7 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(300 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：93% (214 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 8H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

實例63. 3-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

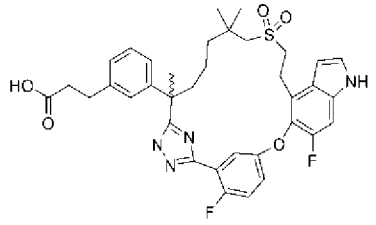
【1048】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-(甲基-d3)肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(中間物45-7，3.2 g，6.38 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。自實例1之相應步驟G獲得之外消旋酸在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸)＝65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：300 mg溶

解在20 mL甲醇中。注入體積：1 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物67A (40.7 mg，14%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物67B (95.6 mg，32%)。

化合物67A：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 6H) ppm。

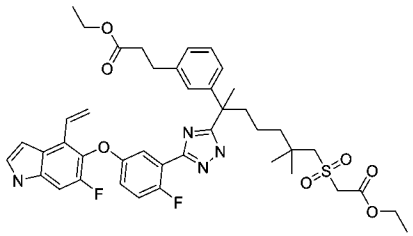
化合物67B：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 6H) ppm。

實例64. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



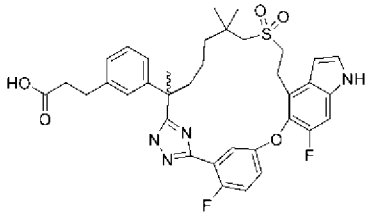
第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1049】 步驟A：在室溫下向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43-2，2.3 g，4.6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3，1.58 g，5.05 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，1.92 g，5.05 mmol)及二異丙基乙胺(1.78 g，13.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用硫酸肼(0.90 g，6.9 mmol)及乙酸(1.05 g，18.4 mmol)之溶液處理。將反應溶液在80℃下再攪拌3小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(160 mL)稀釋。將混合物用水(3 x 45 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.15 g，59%)。MS (ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。

3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

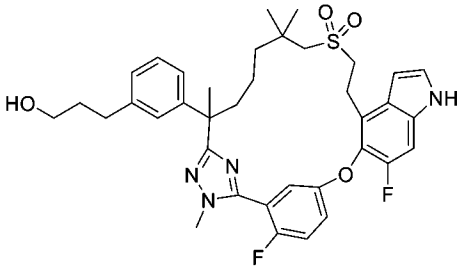
【1050】 步驟B：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(**實例1**中之步驟A產物)更換為 3-(3-(7-((2-乙氧基-2-

側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(此實例之步驟A產物，1.0 g，1.26 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟B至H)製備標題化合物。**實例1**之相應步驟G中獲得之外消旋混合物(160 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm AS；樣品溶液：160 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧化碳/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物63A，呈白色固體(30.5 mg，19%)獲得。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物63B，亦呈白色固體(33.3 mg，21%)獲得。

化合物63A：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65 (m, 1H), 7.32 (d, *J* =3.6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

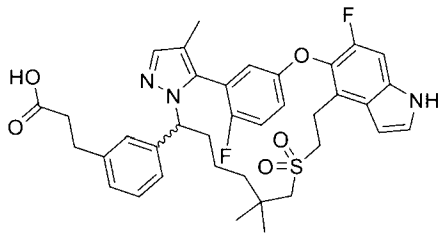
化合物63B：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65 (m, 1H), 7.31 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 1.01(s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例65. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



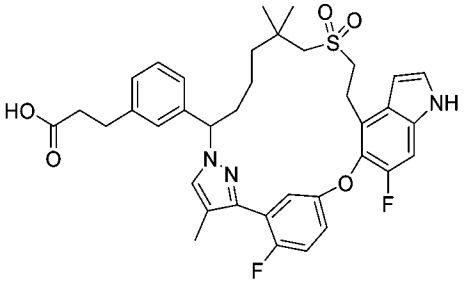
【1051】 向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(**實例56**之甲酯，140 mg，0.20 mol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(140 mg，6.43 mmol)及一滴甲醇。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用20 mL飽和氯化銨溶液淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法純化，得到標題化合物(79.2 mg，60%)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.17 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.52 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (td, *J* = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例66. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

實例67. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1052】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-[4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基]-1-(對甲苯基磺醯基)-4-乙烯基-吲唑(中間物24，2 g，4 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物。藉由自動急速層析法(矽膠管柱)，在實例22之相應步驟D分離兩種區域異構物。將呈外消旋之第一溶析物(150 mg)，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-24-氧雜-12-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-丙酸乙酯首先氧化成碸，然後進一步水解成化合物66 (40 mg)，按照實例22之相應步驟E及F中描述之條件。

【1053】 將第二溶析物(200 mg)，3-[3-[23,29-二氟-3,11,11-三甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-25-氧雜-13-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯首先氧化成碸，然後進一步水解成外消旋酸(120 mg)。此外消旋混合物在以下條件下進行手性SFC分離：

儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm。柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑) = 50/50；流率：80 g/min。背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.2分鐘；樣品溶液：120 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：2 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物65A (40 mg，33%)，且第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物65B (40 mg，33%)。

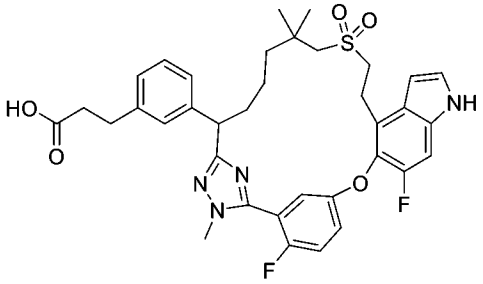
化合物65A：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85-6.80 (dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64 (dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24 (dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.80 (m, 2H) ppm。

化合物65B：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64 (dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24 (dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.80 (m, 2H) ppm。

化合物66：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* =

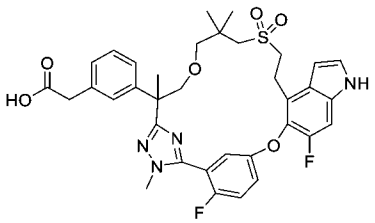
2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.21(m, 1H), 2.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例68. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



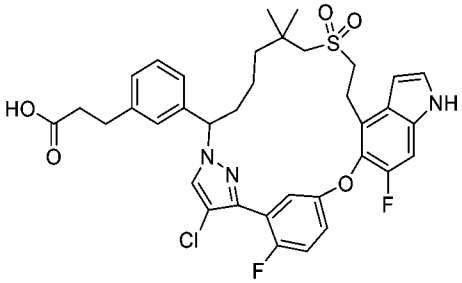
【1054】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)-肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-8，0.98 g，1.78 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(80 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例69. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸



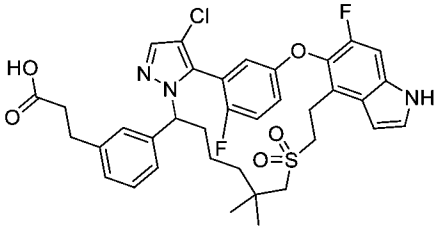
【1055】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((3-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基-3-(2-甲基肼基)-3-側氧基丙氧基)-2,2-二甲基丙基)-磺醯基)乙酸乙酯(中間物92，1.7 g，3.3 mmol)且將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14)更換為2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-3，1.8 g，3.6 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(98 mg)。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.49-7.39 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.12(m, 4 H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J* = 19.6, 13.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例70. 3-[3-(3-氯-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



實例71. 3-[3-(3-氯-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-

硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸



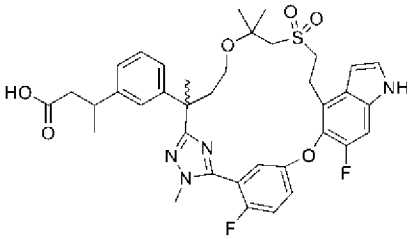
【1056】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為5-(3-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑(中間物93，1.6 g，3.79 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備呈混合物之標題化合物，將其在最後步驟使用製備型HPLC分離。第一溶析物命名為化合物70 (11 mg，白色固體)。第二溶析物命名為化合物71 (4 mg，白色固體)。

化合物70：MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

化合物71：MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.95 (q, *J* = 4.0 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.24-1.10

(m, 5H), 1.07 (s, 3H), 0.9 (s, 3H) ppm。

實例72. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-丁酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

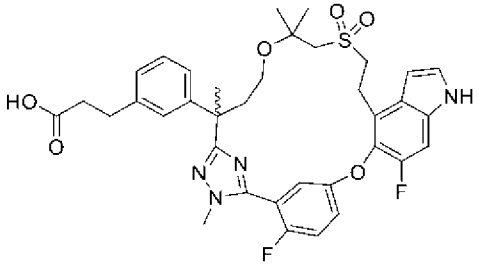
【1057】 將實例1之步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丁酸乙酯(中間物45-9，3.97 g，8.4 mmol)，使用在實例1中描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。實例1之相應步驟G中獲得之外消旋酸混合物(690 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：690 mg溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：1.2 mL；移動相：70:30 二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑)；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物72A (270 mg，40%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物72B (263 mg，38%，白色固體)。

化合物72A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-

3.65 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物72B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例73. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

【1058】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)-胼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基胼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-10，2.3 g，4.35 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。外消旋混合物使用SFC-80 (Thar, Waters)及以下條件進行手性SFC分離：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：360 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶

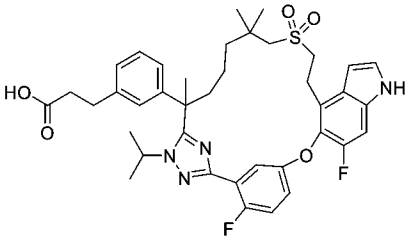
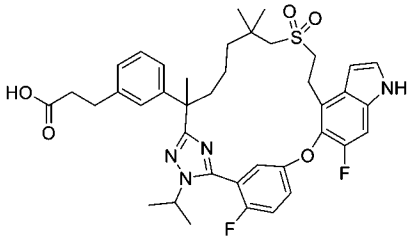
析液：70:30 CO_2/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑)；流率：80 g/min；柱溫：35℃；背壓：100 bar；偵測波長：280 nm；循環時間：3.0分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物73A(71.1 mg，20%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物73B (81.2 mg，22%，白色固體)。

化合物73A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法021)。手性HPLC：100%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

化合物73B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法021)。手性HPLC：100%。VL-1-HO1053-P2：^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

實例74. 3-[3-(22,28-二氟-4-異丙基-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸及

實例75. 3-[3-(22,28-二氟-3-異丙基-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

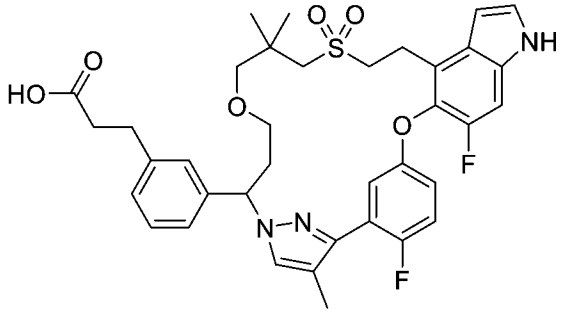
【1059】 在氮氣下向3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(化合物63A及化合物63B之混合物之甲酯，90 mg，0.13 mmol)在乾燥N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(15 mg，13 mg)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用2-碘丙烷(13 μL)處理且攪拌隔夜。向溶液中再添加20 μL 2-碘丙烷，且在室溫下再攪拌兩天，然後用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到區域異構物甲酯混合物(56 mg)。將甲酯混合物藉由製備型HPLC分離。使第一溶析物(15 mg，16%)進一步水解為化合物74 (13.2 mg，90%)。使第二溶析物(18 mg，19%)進一步水解為化合物75 (16 mg，90%)。兩者均利用了實例6之步驟F中描述之相同條件。

化合物74：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 12H) ppm。

化合物75：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：>99%

(254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm。

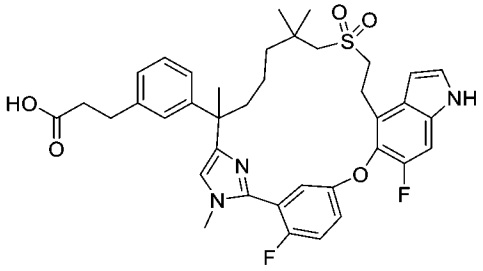
實例76. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-9,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2(31),3,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1060】 將步驟A中之3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-6，1.4 g，2.78 mmol) 且將步驟A中之6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物21)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物24，1.4 g，2.78 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之標題化合物(35.3 mg)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 7H), 6.95 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.6, 3.2

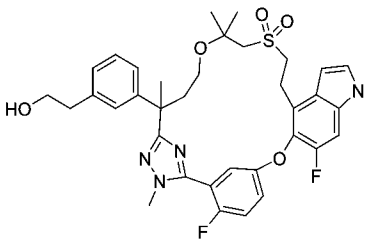
Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.03 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例77. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



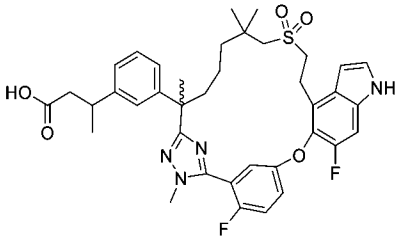
【1061】 將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3)更換為2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲腈(中間物90，2.2 g，6.72 mmol)，使用針對實例27描述之反應程序順序(步驟A至步驟F)製備呈固體之標題化合物(260 mg)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.56 (s, 1 H), 7.41-7.39 (m, 2 H), 7.37-7.36 (m, 1 H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 2 H), 3.33-3.26 (m, 2 H), 3.02 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.65(s, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.46-1.24 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

實例78. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-乙醇



【1062】 向硼烷-四氫呋喃(1 M，5 mL，5 mmol)之攪拌溶液中添加2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸(實例5，50 mg，73 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物，其受經過還原之吲哚啉產物污染。不純之產物藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(20.2 mg，41%)。MS (ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$。室溫：2.00 min (LC-MS方法013)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

實例79. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丁酸之鏡像異構物1及2



【1063】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)胼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基胼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸乙酯(中間物45-11，2.9 g，5.36 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之標題化合物。自實例1之相應步驟F中獲得之外消旋酸混合物(480 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)用以下條件進行手性SFC：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 75/25；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：230 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：480 mg溶解在35 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物79A (116 mg，24%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物79B (154 mg，32%)。

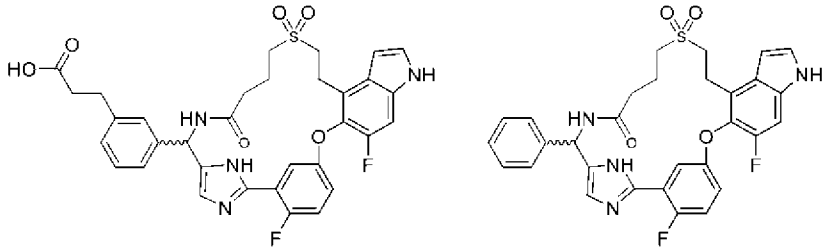
化合物79A：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：99% (LC-MS方法021)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H) ppm。

化合物79B：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：98% (LC-MS方法021)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 1H), 1.16

(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H) ppm。

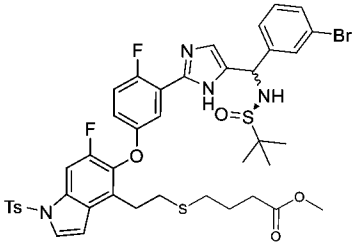
實例80. 3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及

實例81. 22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



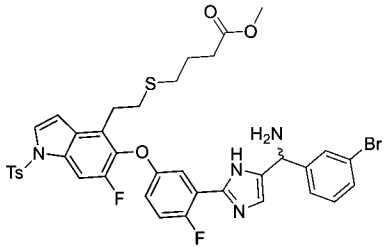
來自中間物98B之非鏡像異構物1

4-((2-(5-(3-(5-((R)-(3-溴苯基)((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸甲酯之非鏡像異構物1 (來自中間物98B之非鏡像異構物1)



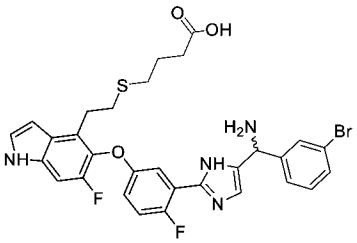
【1064】 步驟A：在氮氣下向(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構物1 (中間物98B，800 mg，1.03 mmol)及偶氮二異丁腈(50 mg，0.3 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加4-巰基丁酸甲酯(415 mg，3.1 mmol)。將混合物在50℃下攪拌12小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝2/1至1/3)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(421 mg，45%)。MS (ESI): 913 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.03分鐘；純度：>99% (LC-MS方法011)。

4-((2-(5-(3-(5-(胺基(3-溴苯基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸甲酯之鏡像異構物1



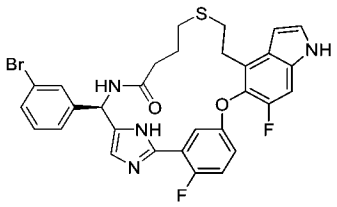
【1065】 步驟B：向步驟A產物(420 mg，0.46 mmol)在甲醇(6.00 mL)中之攪拌溶液中添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4 M，0.69 mL，2.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(375 mg，粗品)。MS (ESI): 809, 811 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

4-((2-(5-(3-(5-(胺基(3-溴苯基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸之鏡像異構物1



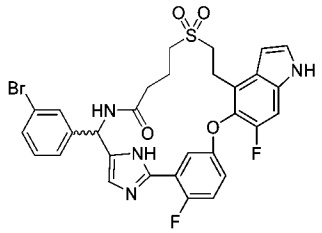
【1066】 步驟C：向步驟B產物(375 mg，0.29 mmol)在甲醇/水(3/1，5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(195 mg)。將混合物在50°C下攪拌6小時，然後冷卻至室溫，用1 N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(280 mg，78%)。MS (ESI): 641 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.14分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-24-氧雜-12-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1067】 步驟D：向步驟C產物(270 mg，0.4 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(323 mg，1.7 mmol)及羥基苯并三唑(227 mg，1.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15小時，然後用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1/10)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(145 mg，55%)。MS (ESI): 623, 625 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.92分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

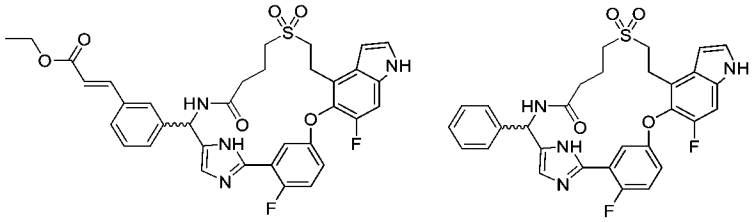
6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1068】 步驟E：向步驟D產物(145 mg，0.23 mmol)在甲醇(14.5 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(287 mg，0.23 mmol)在過氧化氫(30%在水中，1.45 mL)中之混合物。將反應在0°C下攪拌0.5小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，72%)。MS (ESI): 655, 657 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：79% (LC-MS方法011)。

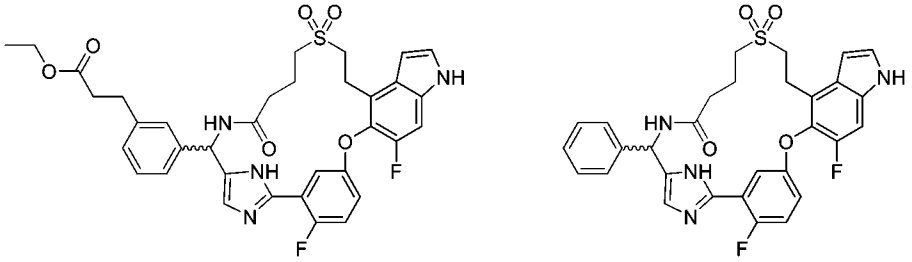
(E)-3-[3-(22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯之鏡像異構物1

及22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之不可分離之脫溴產物鏡像異構物1



【1069】 步驟F：向步驟E產物(110 mg，0.17 mmol)及三乙胺(52 mg，0.51 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(3 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(51 mg，0.51 mmol)、乙酸鈀(II) (4 mg，0.2 mmol)及三(2-甲基苯基)膦(11 mg，0.2 mmol)。將混合物在氬氣下在110°C下加熱16小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。將有機層用水、鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/12)純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(80 mg，黃色固體)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.89分鐘；純度：47% (LC-MS方法011) (赫克偶合產物)；MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.58分鐘；純度：47% (LC-MS方法011) (脫溴產物)。

3-[3-(22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23. 3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯 6-基) 苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之不可分離之脫溴產物

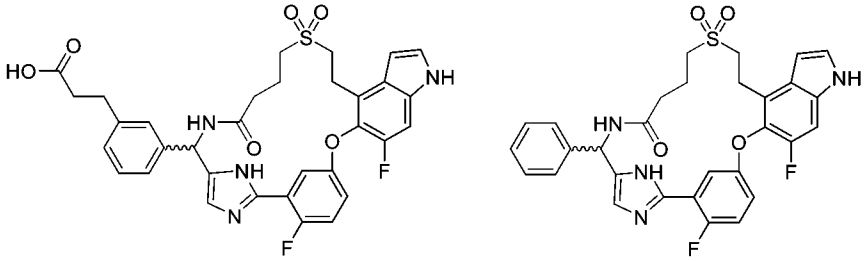


【1070】 步驟G：向步驟F產物(80 mg，粗品)在乙醇(3.0 mL)中之攪拌溶液

中添加10%碳載鈀(10 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色固體之粗標題混合物(50 mg，粗品)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.78分鐘；純度：40% (LC-MS方法011) (赫克偶合產物)。

化合物80：3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及

化合物81：22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1071】 步驟H：向步驟G產物(50 mg，粗品)在甲醇/水(3/1，2.00 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(16 mg，0.4 mmol)。將混合物在25°C下攪拌6小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約7，用水(8 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物。第一溶析物，赫克偶合產物命名為化合物80 (18 mg，38%，白色固體)。第二溶析物，來自步驟F之脫溴產物命名為化合物81 (8.5 mg，19%，白色固體)。

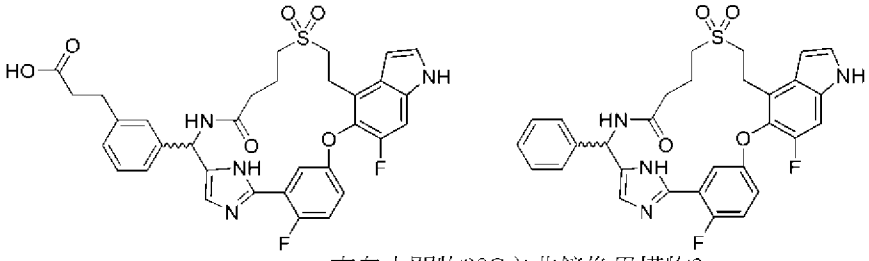
化合物80：MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.58分鐘；純度：>99% (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 7H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6

Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H) ppm。

化合物81：MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.76分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H) ppm。

實例82. 3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2及

實例83. 22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物2



來自中間物98C之非鏡像異構物2

【1072】 將步驟A中之(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物98B)之非鏡像異構物1更換為非鏡像異構物2 (中間物98C)，使用針對實例80描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。來自步驟H之製備型HPLC之第一溶析物，鏡像異構物2 (赫克偶合產物)命名為化合物82 (21.2 mg，白色固體)。第二溶析物，脫溴產物之鏡像異構物2命名為化合物83 (17.6 mg，白色固體)。

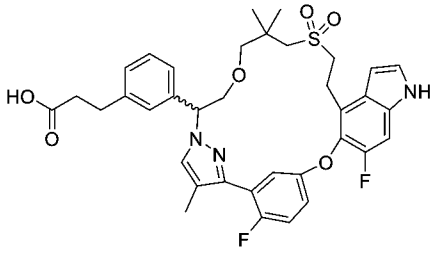
化合物82：MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.49分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.15 (m, 9H), 6.67 (d,

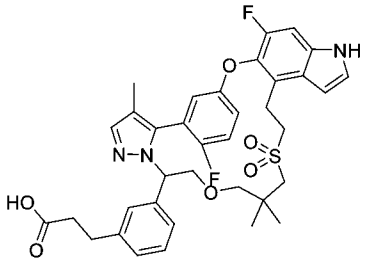
J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 4H), 2.91-2.76 (m, 4H), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 2H) ppm。

化合物83：MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.76分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.46 (m,1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H) ppm。

實例84. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2及

實例85. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-9,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸





【1073】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲唑(中間物24，3.3 g 5.87 mmol)且將步驟B中之3-(3-(6-溴基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(實例22中之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(3-溴基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33，6.56 g，14.7 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至步驟G)製備標題化合物。在步驟F使用逆相製備型HPLC分離兩種區域異構物。第二峰(136 mg)命名為化合

物85。第一峰係外消旋混合物(150 mg)，其進行如步驟G，實例22之手性SFC分離條件。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物84A (34.7 mg，23%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物84B (34.3 mg，23%)。

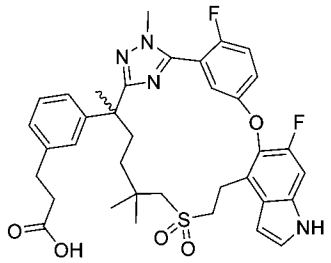
化合物85：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (s,1H), 7.46 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.38-2.99 (m, 7H), 2.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm。

化合物84A：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm。

化合物84B：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (VL-1-HJ1127-Me-P1) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz,

2H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm。

實例86. 3-[3-(21,27-二氟-3,6,9,9-四甲基-11,11-二側氧基-23-氧雜-11λ6-硫雜-3,4,18,29-四氮雜戊環[22.3.1.12,5.014,22.015,19]二十九碳-1(28),2(29),4,14,16,19,21,24,26-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



【1074】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基己-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-12，7.19 g，15.2 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。第一溶析物，鏡像異構物1，來自手性SFC，如實例1之步驟H中描述，命名為化合物86A，且第二溶析物命名為化合物86B。

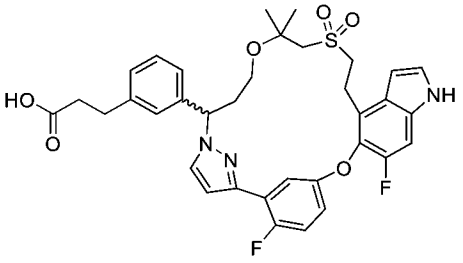
化合物86A：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 12.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.94 (s,3H), 0.91 (s, 3H) ppm。

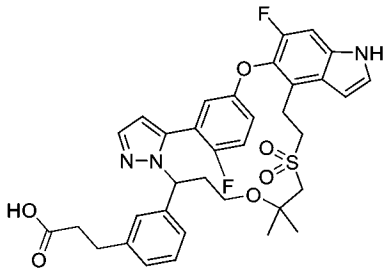
化合物86B：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36

(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1 H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3..48-3.37 (m, 2 H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (dt, *J* = 11.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.92 (dt, *J* = 12.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 1H), 1.06 (s,3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例87. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2及

實例88. 3-[3-(23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-10,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸





【1075】 將**實例22**之步驟B中之3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)-苯基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為3-(3-(3-((1-巰基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33-1，1.3 g，3.06 mmol)且將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物52-1，1.3 g，3.06 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例22之相應步驟D中可用矽膠管柱層析法分離呈乙酯之區域異構物。使第二峰(98 mg)進一步水解為化合物88 (36 mg，白色固體)，如實例22之相應步

驟F中描述。首先使呈外消旋混合物之第一峰(140 mg)水解為相應之酸(96 mg)，然後進行手性SFC分離，如實例22之步驟F及G中描述。手性SFC分離使用SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.5分鐘；樣品溶液：96 mg溶解在15 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物87A (27.8 mg)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物87B (24.3 mg)。

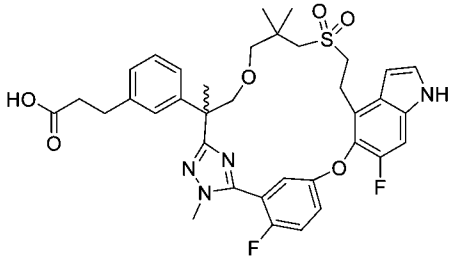
化合物88：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.80分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 3H), 3.02 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.91-2.72 (m, 5H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物87A：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.87分鐘；純度：99% (254 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.47 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm。

化合物87B：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.87分鐘；純度：99% (254 nm)；(LC-MS方法012)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H),

7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48 (m, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm。

實例89. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



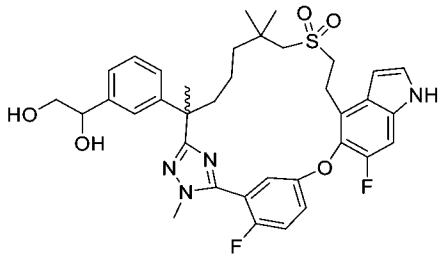
【1076】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-13，3.3 g，6.24 mmol)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。自**實例1**之相應步驟G中獲得之外消旋混合物(500 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：IG 30*250, 5 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):乙醇(0.1%甲酸) = 80:20；流率：50 mL/min；每次進樣之運行時間：6.3分鐘；進樣：0.4 mL；樣品溶液：500 mg在30 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物89A (150 mg)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物89B (110 mg)。

化合物89A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法012)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.47-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz ,1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1 H), 7.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* =

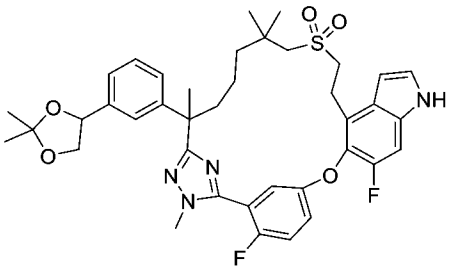
4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.73 (s, 3 H), 0.97 (s, 6H) ppm。

化合物89B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (214 nm)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.48-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz ,1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.17(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 3 H), 0.97 (s, 6 H) ppm。

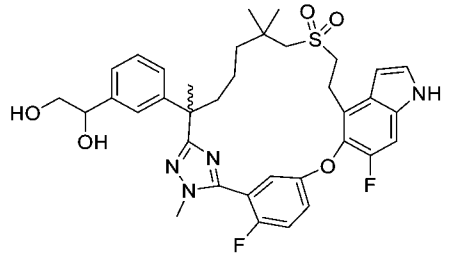
實例90. 1-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



6-[3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1077】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-14，1.5 g，2.85 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(280 mg)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

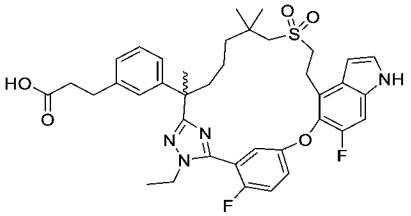


【1078】 步驟B：向步驟A產物(260 mg，0.362 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸(1 M，1.81 mL，1.81 mmol)，且在室溫下攪拌隔夜。將甲醇移除。將水性殘留物用水(10 mL)稀釋。將形成之白色沉澱藉由過濾收集且乾燥，得到標題化合物(180 mg，73.3%)。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

【1079】 上述外消旋混合物(180 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：AD 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20；流率：50 mL/min；每次進樣之運行時間：25分鐘；進樣：1 ml；樣品溶液：180 mg在15 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物90A (41 mg，23%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物90B (36 mg，20%)。

化合物90A：MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法11)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.11- 7.08 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55 (m, 2H), 3.42- 3.37 (m, 2H), 3.30- 3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H) ppm。化合物90B：MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55 (m, 2H), 3.42- 3.37 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90- 1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H) ppm。

實例91. 3-[3-(3-乙基-22,28-二氟-6,10,10-三甲基 -12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6 -硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20] 三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



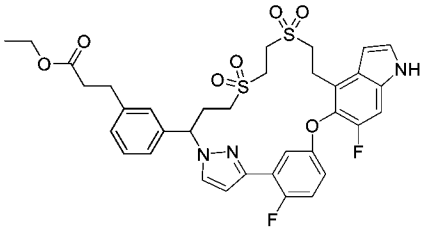
【1080】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-15，1.576g，3.2 mmol)，使用針對實例1描述之反應

程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之外消旋標題化合物(223 mg)。此外消旋混合物(223 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):乙醇(0.1%甲酸) = 85:15；流率：40 ml/min；每次進樣之運行時間：25分鐘；進樣：0.6 ml；樣品溶液：223 mg在15 mL甲醇中。由於最終產物對酸敏感，將收集之級分用三乙胺鹼化，然後濃縮。在濃縮之後，將三乙胺藉由酸洗，然後通過用水洗滌移除。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物91A (40 mg，23%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物91B (35 mg，20%)。

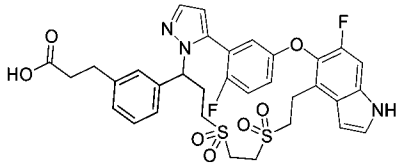
化合物91A：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：100%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

化合物91B：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：98%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H),), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

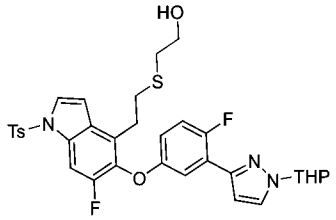
實例92. 3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



實例93. 3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6, 12λ6-二硫雜-5,19,30 三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



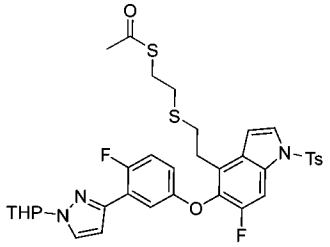
2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙-1-醇



【1081】 步驟A：在氮氣下向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物87B，4 g，6.95 mmol)及偶氮二異丁腈(228 mg，1.4 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-硫基乙醇(1.63 g，21 mmol)。將混合物在50°C下攪拌5小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/2)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.8 g，83%)。MS (ESI): 654 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.26分鐘；純度：85% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

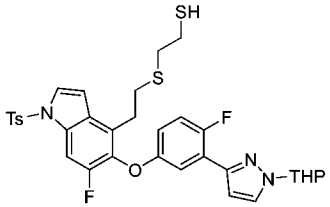
硫代乙酸S-(2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯

氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)酯



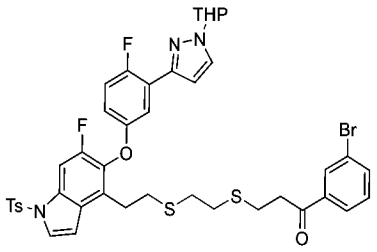
【1082】 步驟B：向三苯基膦(4.57 g，17.4 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(3.53 g，17.4 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加步驟A產物(3.8 g，5.8 mmol)及硫代乙酸(1.33 g，17.4 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後濃縮。殘留物用急速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯＝9/1至3/1)進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.6 g，87%)。MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.79分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。

2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙烷-1-硫醇



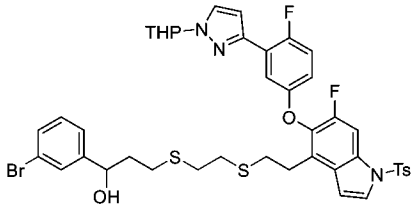
【1083】 步驟C：向步驟B產物(3.6 g，5.1 mmol)在甲醇中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(0.82 g，15 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。殘留物用矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯＝5/1至1/2)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.3 g，97%)。MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.34分鐘；純度：77% (214 nm) (LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-酮



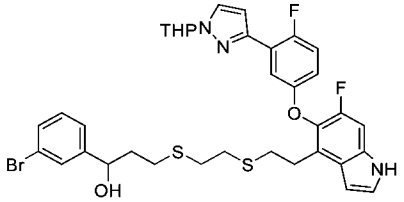
【1084】 步驟D：向步驟C產物(3.7 g，5.5 mmol)在丙酮(30 mL，含有0.5 mL水)中之攪拌溶液中添加1-(3-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(2.33 g，11 mmol)及三*正*丁基膦(1.12 g，5.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後濃縮。將殘留物溶解在150 mL乙酸乙酯中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得之粗標題化合物(3.8 g，黃色油狀物)不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 880, 882 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.82分鐘；純度：20% (214 nm) (LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



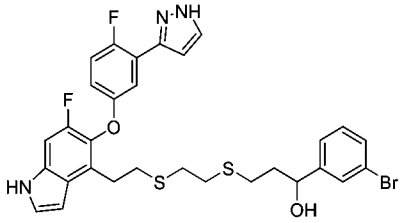
【1085】 步驟E：向步驟D產物(3.3 g，粗品)在甲醇(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加硼氫化鈉(356 mg，9.4 mmol)。將混合物在0°C下攪拌2小時，然後用飽和氯化銨(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.4 g，粗品)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 882, 884 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.84分鐘；純度：18% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



【1086】 步驟F：在室溫下向步驟E產物(3.4 g，粗品)在甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(810 mg，20 mmol)，將混合物攪拌15小時，然後倒入水(150 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2\1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(660 mg，17%，3個步驟)。MS (ESI): 728, 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.11分鐘；純度：87% (214 nm) (LC-MS方法011)。

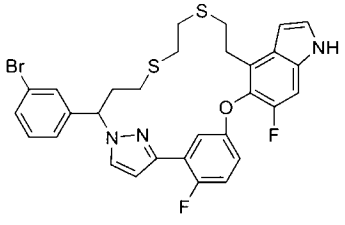
1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



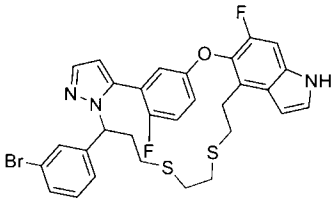
【1087】 步驟G：在室溫下向步驟F產物(600 mg，0.82 mmol)在乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(425 mg，2.5 mmol)。將混合物在60°C下攪拌3小時，然後倒入水中，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2\1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(370 mg，70%)。MS (ESI): 644, 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：83% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

異構物A：6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-24-氧雜-9,12-二硫雜-5,19,30- 三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25, 27-壬烯及

異構物B：7-(3-溴苯基)-23,29-二氟-25-氧雜-10,13-二硫雜- 5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯



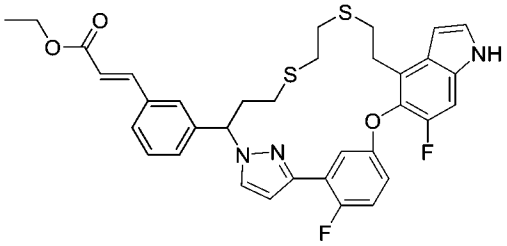
異構物A



異構物B

【1088】 步驟H：向步驟G產物(370 mg，0.57 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加(三丁基正膦亞基)乙腈(693 mg，2.9 mmol)。將反應混合物在微波反應器中在150℃下加熱40分鐘且濃縮。殘留物用急速層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到第一溶析物，異構物A (120 mg，黃色固體)。MS (ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.31分鐘；純度：79% (254 nm)；(LC-MS方法012)。其區域異構物，第二溶析物，異構物B (80 mg)亦呈黃色固體而分離。MS (ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.27分鐘；純度：36% (254 nm) (LC-MS方法012)。

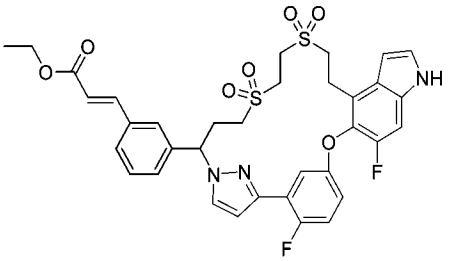
(E)-3-[3-(22,28-二氟-24-氧雜-9,12-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1089】 步驟I：向步驟H產物之異構物A (120 mg，0.2 mmol)在二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(55 mg，0.24 mmol)、碳酸銫(124 mg，0.38 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (16 mg，0.02 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，然後冷卻至室溫且在水(5 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(77 mg，62%)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.26分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。

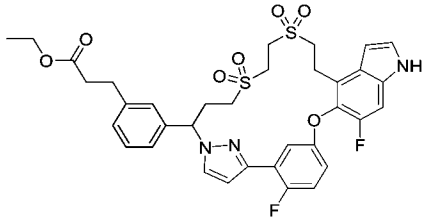
(E)-3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-

三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1090】 步驟J：向步驟I產物(77 mg，0.12 mmol)在甲醇(8 mL)中之攪拌且冷卻之溶液中添加鉬酸銨(154 mg，0.13 mmol)在過氧化氫(30%在水中，0.78 mL)中之混合物。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(66 mg，79%)。MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

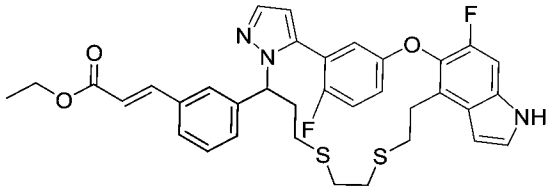
化合物92：3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1091】 步驟K. 向步驟J產物(66 mg，0.093 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(30 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌1.5小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(57 mg，86%)。MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.98 (dt, *J* = 14.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 2.0

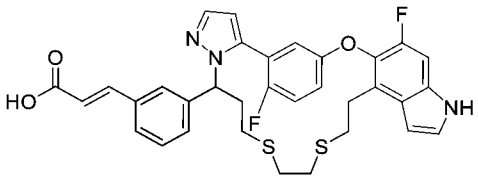
Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34-3.02 (m, 8H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。區域化學藉由NOESY ^{1}H NMR確認。

(E)-3-[3-(23,29-二 氟-25-氧 雜-10,13-二 硫 雜-5,6,20-三 氮 雜 戊 環-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1092】 步驟L. 向步驟H產物之異構物B (80 mg，0.13 mmol)在二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2- 二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(35 mg，0.16 mmol)、碳酸銫(83 mg，0.25 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (10 mg，0.013 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，然後冷卻至室溫且在水(5 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(50 mg)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.15分鐘；純度：43% (254 nm) (LC-MS方法011)。

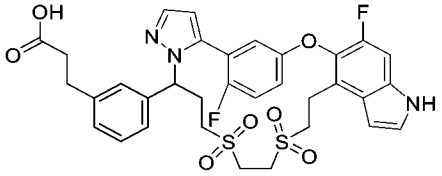
(E)-3-[3-(23,29-二 氟-25-氧 雜-10,13-二 硫 雜-5,6,20-三 氮 雜 戊 環-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙-2-烯酸



【1093】 步驟M. 向步驟L產物(50 mg，粗品)在甲醇/水(3/1，2.00 mL)中之

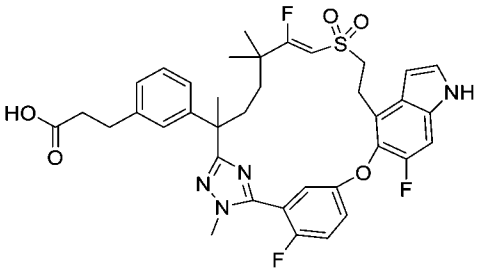
攪拌溶液中添加氫氧化鋰(16 mg，0.39 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4。將懸浮液用水(6 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(6 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(44 mg，粗品)。MS (ESI): 618 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.92分鐘；純度：57% (254 nm) (LC-MS方法011)。

化合物93：3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6, 12λ6-二硫雜-5,19,30 三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1094】 步驟N. 利用如步驟J及K中描述之相同條件，將步驟M產物(44 mg，0.07 mmol)轉化為呈白色固體之標題化合物(8 mg)。MS (ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.67分鐘；純度：95% (254 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.61-3.18 (m, 8H), 2.91-2.73 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H) ppm。區域化學藉由NOESY ^{1}H NMR確認。

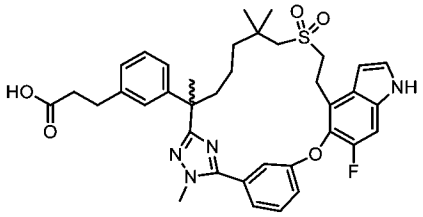
實例94. 3-[3-[(10Z)-10,22,28-三氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,10,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



【1095】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-16，1.15 g，2.04 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之外消旋標題化合物(11 mg)。脫氫氟化在步驟D，大環化開始。在整個過程中，任何使用鹼之步驟最終僅獲得脫氫氟化產物。

化合物94：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法013)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 34.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 4H), 1.75- 1.72 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例95. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



【1096】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三

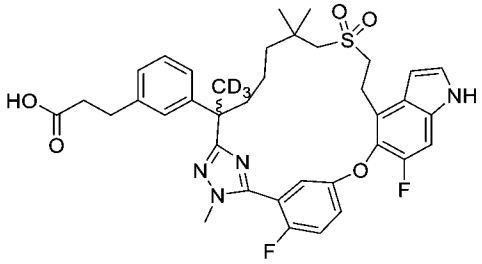
甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-丙酸乙酯(中間物45-17，2.0 g，4.0 mmol)且將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14)更換為3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物14-4，1.3 g，4 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備外消旋標題化合物。自實例1之相應步驟G中獲得之外消旋酸混合物(150 mg)使用SFC-80 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：AS-H 20*250, 10 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.2分鐘；進樣：3.0 ml；樣品溶液：150 mg在35 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物95A (38 mg，25%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物95B (42 mg，28%)。

化合物95A：MS (ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H) ppm。

化合物95B：MS (ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法011)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16

(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H) ppm。

實例96. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



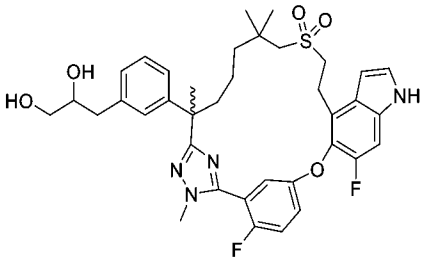
【1097】 將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)丙酸乙酯(中間物69-9，2.0 g，4.1 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A – F) (改變手性分離及酯水解之次序)製備標題化合物。不在實例6之步驟E中分離外消旋酯，而係首先將目前來自實例6之相應步驟D之外消旋酯混合物(450 mg，0.62 mmol) 水解為相應之酸(400 mg，93%)，如步驟F中描述。然後所得之外消旋酸(400 mg)使用Gilson-281在以下分離條件下進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 7:3；流率：15 mL/min；每次進樣之運行時間：26分鐘；進樣：0.6 mL；樣品溶液：300 mg在25 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物96A (70 mg，23%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物96B (90 mg，30%)。

化合物96A：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘；純度：>99%

(214 nm)；(LC-MS方法012)。手性HPLC純度：100%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.25 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物96B：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.30 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例97. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙烷-1,2-二醇之鏡像異構物1及2



【1098】 將步驟A中之2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-14)更換為2-((6-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-18，3.8 g，7.03 mmol)，使用針對實例

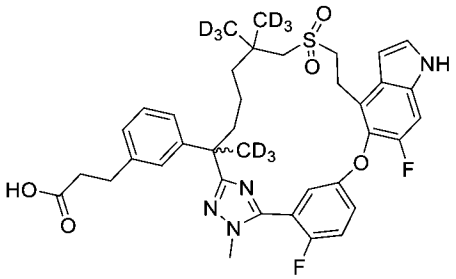
90描述之反應程序順序(步驟A至B)製備步驟B中之外消旋標題化合物(500 mg)，其然後使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC分離：管柱：AD 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺)=80:20；流率：50 ml/min；每次進樣之運行時間：23分鐘；進樣：0.6 ml；樣品溶液：500 mg在25 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物97A (78 mg，16%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物97B (98 mg，20%)。

化合物97A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32 (m, 3 H), 7.23-7.16 (m, 3 H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.50-3.38 (m, 4 H), 3.30-3.19 (m, 2 H), 1.85 (dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.16 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 3H),1.06 (s, 3H),1.06-1.02 (m, 1H) ppm。

化合物97B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32 (m, 3 H), 7.23-7.16 (m, 3 H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.50-3.38 (m, 4 H), 3.30-3.19 (m, 2 H), 1.85 (dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.16 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 3H),1.06 (s, 3H),1.06-1.02 (m, 1H) ppm。

實例98. 3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



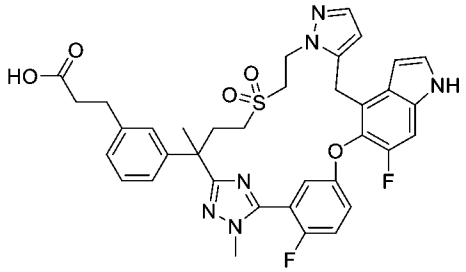
【1099】 將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)-庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)丙酸乙酯(中間物58-7，1.3 g，2.6 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – F) (略微調整反應次序)製備標題化合物。使自相應步驟D獲得之外消旋酯混合物(600 mg)水解成外消旋酸(400 mg，0.57 mmol)，如實例6之步驟G中描述。外消旋酸使用Gilson-281在以下分離條件下進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：*正*己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 7:3；流率：15 mL/min：每次進樣之運行時間：26分鐘；進樣：1.5 mL；樣品溶液：400 mg在40 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物98A (120 mg，30%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物98B (120 mg，30%)。

化合物98A：MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.38分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法014)。手性HPLC純度：>99%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m,1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H) ppm。

化合物98B：MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.38分鐘；純度：99%

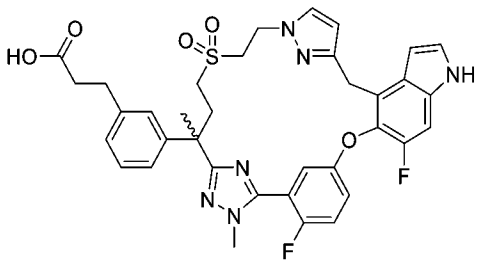
(214 nm)；(LC-MS方法014)。手性HPLC純度：>99%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m,1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H) ppm。

實例99. 3-[3-(25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜已環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基)苯基]丙酸

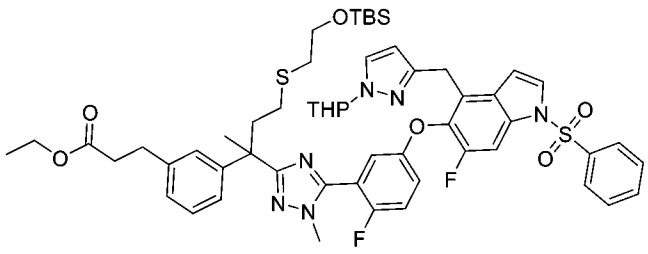


及

實例100. 3-[3-(24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸

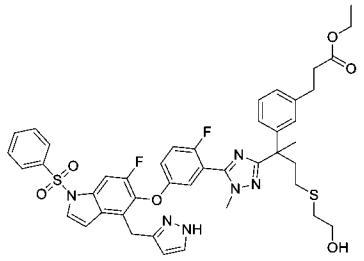


3-(3-(4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1100】 步驟A：向2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-5，2.5 g，4 mmol)在吡啶(40 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(5,12,12,13,13-五甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四烷-5-基)苯基)丙酸乙酯(中間物103，2.0 g，4 mmol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到標題化合物(5.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 1053 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：3.31分鐘；純度：90% (254 nm)。

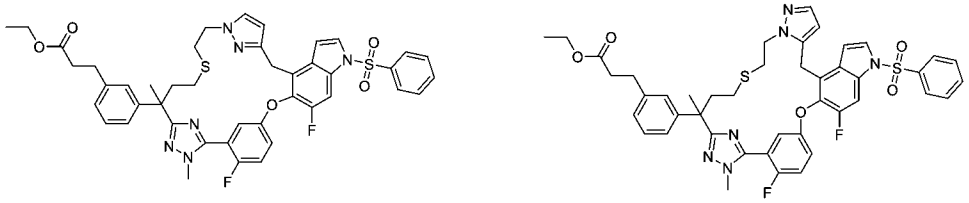
3-(3-(2-(5-(5-((4-((1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-羥乙基)硫基)丁-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1101】 步驟B：向步驟A產物(5.0 g，粗品)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(4.87 g，42.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。將殘留物再溶解在乙醇(40 mL)中，然後用碳酸鈉(4.53 g，42.7 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(1.0 g，27%，兩個步驟)。

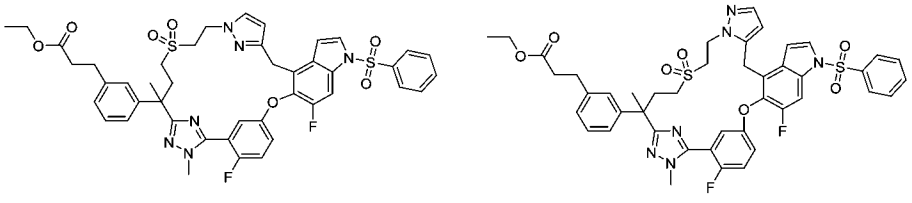
MS (ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.18分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

3-[3-[21-(苯磺醯基)-24,30-二氟-3,6-二甲基-26-氧雜-9-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯及其區域異構物3-[3-[22-(苯磺醯基)-25,31-二氟-3,6-二甲基-27-氧雜-9-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜已環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之混合物



【1102】 步驟C：在密封管中向步驟B產物(300 mg，0.035 mmol)在二噁烷(20 mL)中之脫氣溶液中添加氰基甲基(三苯基)溴化鏻(1.05 mmol，317 mg)。將所得之混合物藉由微波在150°C下加熱50分鐘。將溶劑移除，將殘留物用急速層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(100 mg，34%)。MS (ESI): 837 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.46分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。

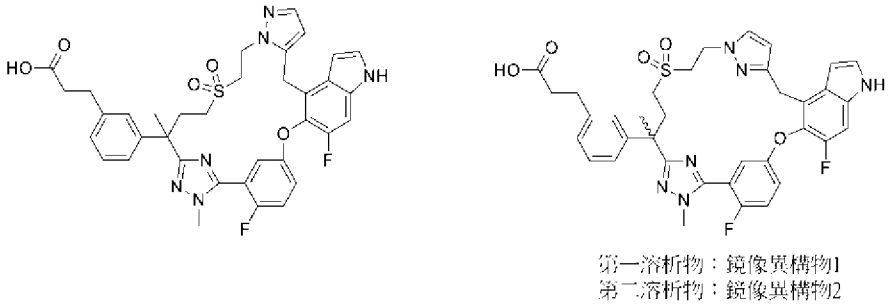
3-[3-[21-(苯磺醯基)-24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯及其區域異構物3-[3-[22-(苯磺醯基)-25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜已環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之混合物



【1103】 步驟D：向步驟C產物(300 mg，0.358 mmol)在 甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(783 mg，0.72 mmol)在過氧化氫(30%，1 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和亞硫酸鈉(2 x 10 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(270 mg，88%)。MS (ESI): 869 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.31分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

化合物99：3-[3-(25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜己環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]-三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基)苯基]丙酸及

化合物100A及100B：3-[3-(24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



【1104】 步驟E：將步驟D產物(0.31 mmol，270 mg)及0.2 M氫氧化鋰溶液(在甲醇:水:四氫呋喃 = 1:1:3中，10 mL)之混合物在室溫下攪拌4小時。將澄清溶液用15 mL 1 N鹽酸溶液酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物用製備型薄層層析法純化。極性較小之較小條帶命名為化合物99 (25.1 mg，11.5%)。極性較大之主要條帶係另一外消旋區域異構物(100 mg，50%)。此區域異構物使用SFC-150 (Thar,

Waters)及以下分離條件進行手性SFC：管柱：(R,R)-Whelk-O1 20*250 mm, 10 μm (Regis)；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(含0.2%氨之甲醇作為添加劑) = 50/50；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.0分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在6 ml甲醇中。進樣：1.0 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物100A (26 mg，26%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物100B (22 mg，22%)。

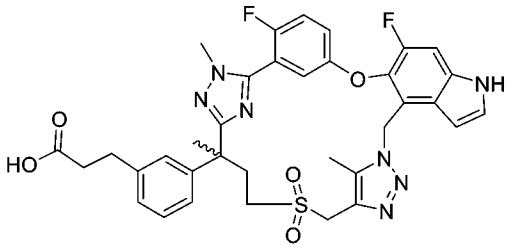
化合物99：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.05 (m, 6H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.61-3.38 (m, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.75 (s, 3H) ppm。

化合物100A：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.96分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm。

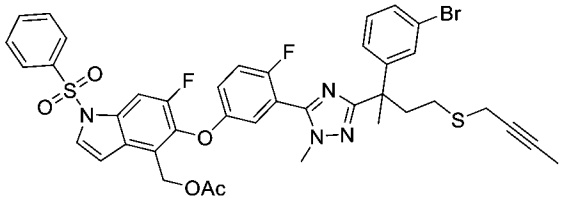
化合物100B：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.96分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H),

3.54-3.43 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm。

實例101. 3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-六氮雜已環-[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



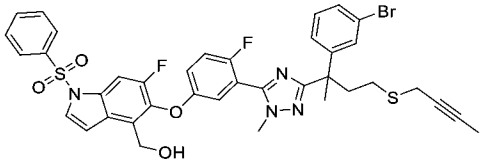
乙酸(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【1105】 步驟A：向乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽(中間物14-6，4.78 g，6.17 mmol)在無水吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-N',2-二甲基丁烷醯肼(中間物69-10，2.4 g，6.17 mmol)及硫酸鎂(3 g)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫。將溶液用0.5 N鹽酸酸化，調節至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.7 g，64%)。MS (ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.22分鐘；純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

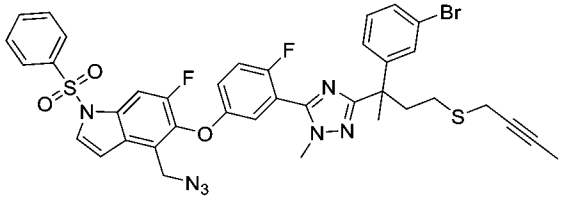
(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-

基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲醇



【1106】 步驟B：向步驟A產物(3.7 g，3.95 mmol)在乙醇(50 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.64 g，11.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物倒入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0至45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.0 g，77%)。MS (ESI): 791, 793 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.40分鐘；純度：85% (214 nm) (LC-MS方法012)。

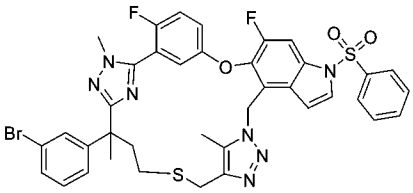
4-(疊氮基甲基)-5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚



【1107】 步驟C：向步驟B產物(3 g，3.22 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(981 mg，6.44 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide) (2.66 g，9.66 mmol)。將反應混合物加熱至回流且攪拌16小時，倒入飽和氯化銨(50 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.6 g，91%)。MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.58分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法012)。

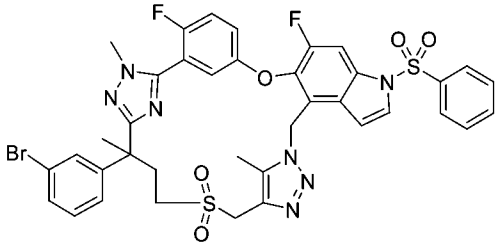
20-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-

1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯



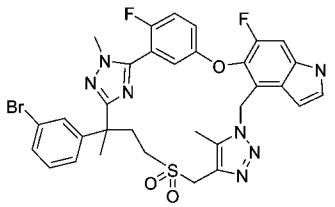
【1108】 步驟D：向步驟C產物(2.6 g，2.93 mmol)在甲苯(350 mL)中之攪拌溶液中添加氯(1,5-環辛二烯)(五甲基環戊二烯基)釕(223 mg，0.586 mmol)。將反應混合物在氮氣下加熱至65°C且攪拌16小時，然後濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.3 g，52%)。MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.38分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法012)。

20-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯9,9-二氧化物



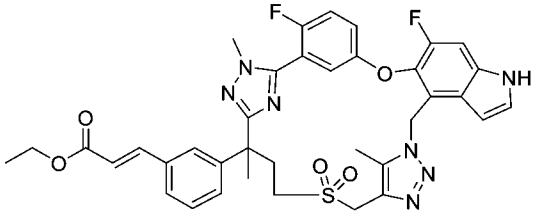
【1109】 步驟E：向步驟D產物(1.2 g，1.4 mmol)在甲醇(120 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(2.4 g，19.4 mmol)在12 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌3小時且濃縮。將殘留物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.1 g，87%)。MS (ESI): 848, 850 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.25分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法012)。

6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯9,9-二氧化物



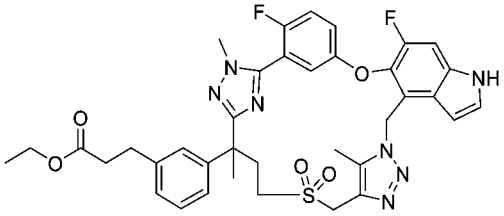
【1110】 步驟F：向步驟E產物(1.1 g，0.139 mmol)在甲醇(15 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(146 mg，3.65 mmol)。將反應在室溫下攪拌15小時。將溶劑移除。將殘留物用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(830 mg，87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 708, 710 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：90% (214 nm) (LC-MS方法012)。

(E)-3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜己環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



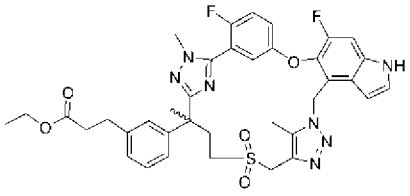
【1111】 步驟G：向步驟F產物(830 mg，1.05 mmol)在1,4-二噁烷(16 mL)及水(4 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(304 mg，1.27 mmol)、碳酸銫(687 mg，2.11 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(86.1 mg，0.105 mmol)。將混合物在100℃下攪拌4小時，然後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(含5-90%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(516 mg，60%)。MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.07分鐘；純度：89% (214 nm)；(LC-MS方法012)。

3-[3-(23,29-二 氟-3,6,31-三 甲 基-9,9-二 側 氧 基-25-氧 雜-9λ6-硫 雜-3,4,12,13,14,20,32-七 氮 雜 己 環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三 十 二 碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1112】 步驟H：向步驟G產物(516 mg，0.631 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，80 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌4小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(490 mg，95%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.82分鐘；純度：89% (214 nm)；(LC-MS方法003)。

3-[3-(23,29-二 氟-3,6,31-三 甲 基-9,9-二 側 氧 基-25-氧 雜-9λ6-硫 雜-3,4,12,13,14,20,32-七 氮 雜 己 環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三 十 二 碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2

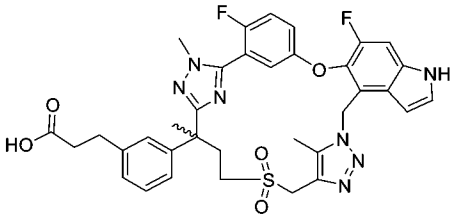


第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2

【1113】 步驟I：外消旋步驟H產物(520 mg，0.63 mmol)使用SFC-80 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：WHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：11.0分鐘；樣品溶液：520 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物命名為鏡像異構物1 (150 mg，31%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (214

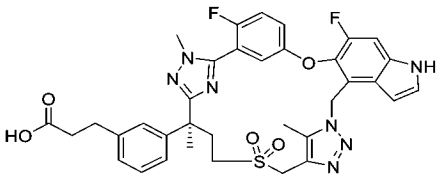
nm) (LC-MS方法012)。第二溶析物命名為鏡像異構物2 (130 mg，27%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物101A：3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜己環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1



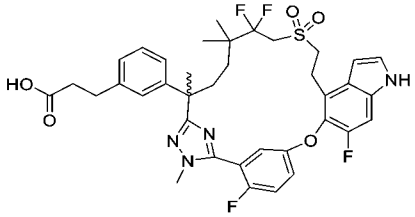
【1114】 步驟J：向步驟I產物之鏡像異構物1 (第一溶析物，130 mg，0.175 mmol)在甲醇(4 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(22 mg，0.524 mmol)在水(1 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌8小時，然後濃縮。將殘留物溶解在水(20 mL)中，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，85%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.80-5.65 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。

化合物101B：3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜己環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2

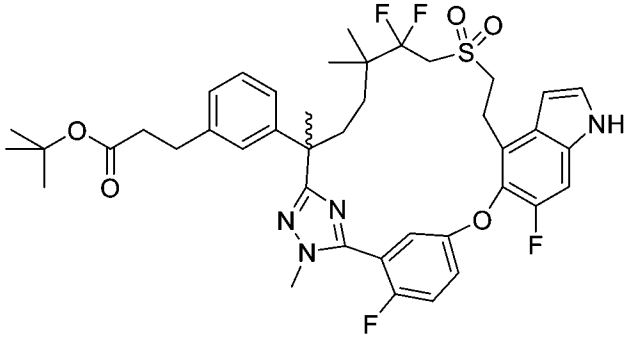


【1115】 步驟K. 步驟I產物之鏡像異構物2 (130 mg，0.175 mmol)進行如步驟J中描述之針對鏡像異構物1之相同程序。獲得呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，85%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45(brs, 1H), 5.81-5.68 (m, 2H), 4.60-4.46 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。

實例102. 3-[3-(10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸三級丁酯之鏡像異構物1及2

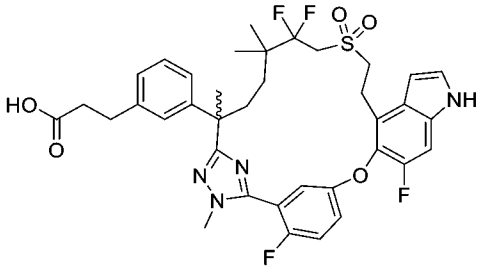


【1116】 步驟A：將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸三級丁酯(中間物69-11，0.5 g，0.91 mmol)，使用針對實例**6**描述之反應順序(步驟A - D)製備呈外消旋混合物之標題化合物(125 mg，0.16 mmol)。此混合物使用SFC-80 (Waters)在以下分離條件下進行手性SFC分離：管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.0分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物命名為鏡像異構物1 (40 mg，30%)。第二溶析物命名為鏡像異構物2 (30 mg，23%)。

鏡像異構物1：MS (ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。

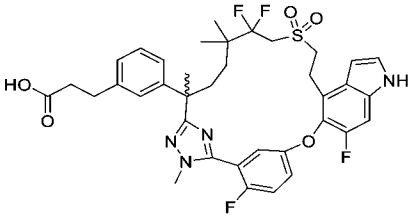
化合物102A，3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1



【1117】 步驟B：向步驟A產物之鏡像異構物1 (步驟A之第一溶析物，40 mg)在二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.4 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(33.4 mg，90%)。MS (ESI):

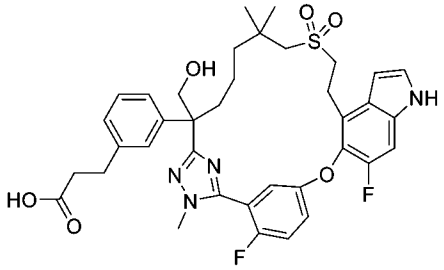
727 *m/z* [M+H]$^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.0, 1H), 3.95 (dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

化合物102B. 3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2

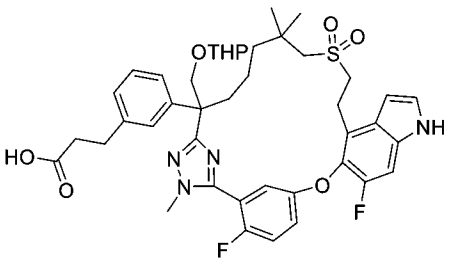


【1118】 步驟C：利用與步驟B相同之條件，自步驟A產物之鏡像異構物2 (步驟A之第二溶析物，40 mg)製備呈白色固體之標題化合物(23 mg，84%)。MS (ESI): 727 *m/z* [M+H]$^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

實例103. 3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

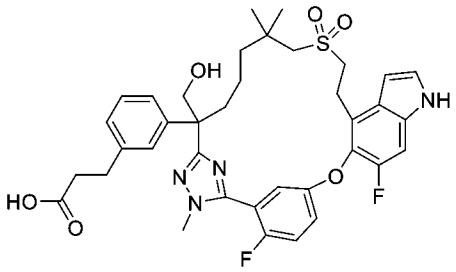


3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



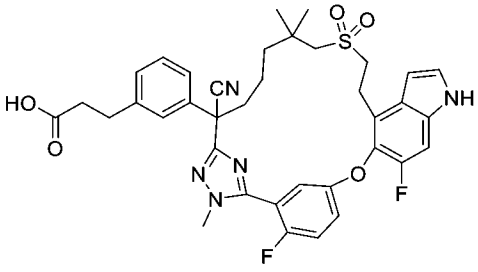
【1119】 步驟A：將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物107，4.2 g，6.7 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(630 mg)。MS (ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.14分鐘；純度：85% (214 nm) (LC-MS方法023)。

化合物103：3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

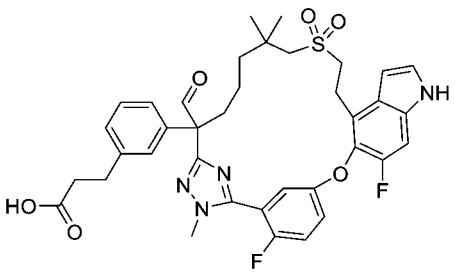


【1120】 步驟B：向步驟A產物(630 mg，0.797 mmol)在四氫呋喃(20 mL)及甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(601 mg，2.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(420 mg，75%)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.11, 4.07 (ABq, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 1H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例104. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

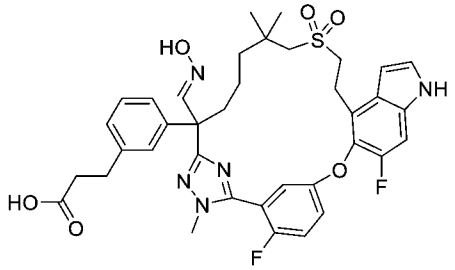


3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



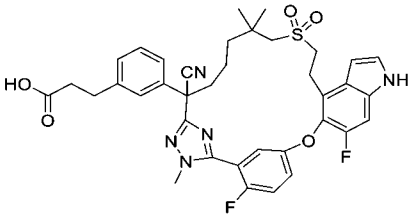
【1121】 步驟A：向3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(實例103，22 mg，0.03 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(46%，26.1 mg，0.09 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用碳酸氫鈉(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(20 mg，91%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.84分鐘；純度：80% (214 nm) (LC-MS方法023)。

3-[3-[22,28-二氟-6-[(E)-羥基亞胺基甲基]-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



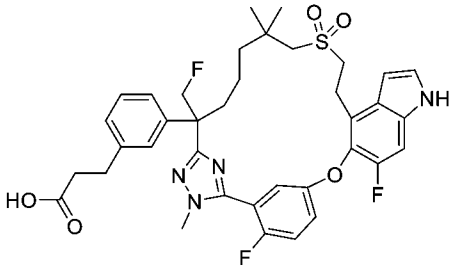
【1122】 步驟B：向步驟A產物(20 mg，0.028 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(0.009 mL，50%在水中)。將反應在85℃下攪拌1小時。將混合物在室溫下用1M鹽酸酸化至pH約4，然後用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(20 mg，98%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：80% (214 nm) (LC-MS方法023)。

化合物104：3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1123】 步驟C：在室溫下向步驟B產物(20 mg，0.027 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加丙基膦酸酐(50%在乙酸乙酯中，44 mg，0.139 mmol)。將混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.2 mg，27%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.80分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.93-2.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

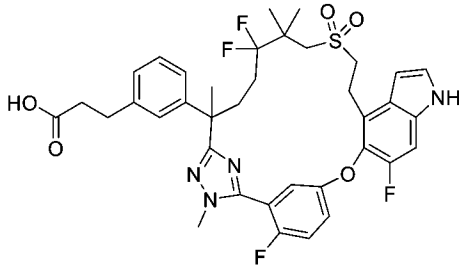
實例105. 3-[3-[22,28-二氟-6-(氟甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



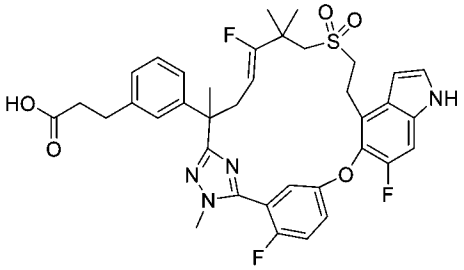
【1124】 向3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-丙酸(實例103，280 mg，0.396 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(0.262 mL，1.98 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2小時，用碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(58 mg，21%)。MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.28-3.11 (m, 4H), 3.03 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例106. 3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



實例107. 3-[3-[(8Z)-9,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,8,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



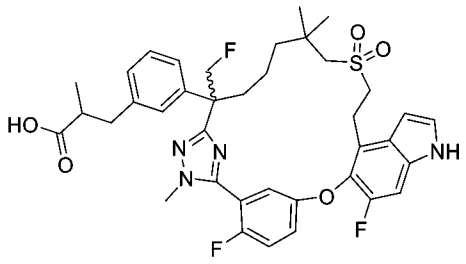
【1125】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-12，0.05 g，0.096 mmol)，在水解之後使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D及F)製備呈混合物之標題化合物。酸混合物在實例6之相應步驟F藉由製備型HPLC純化。獲得呈白色固體之主要產物第一溶析物，化合物106 (13.4 mg)。獲得亦呈白色固體之次要產物第二溶析物，化合物107 (2 mg)。

化合物106：MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.15 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm。

化合物107：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例108. 3-[3-[22,28-二氟-6-(氟甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



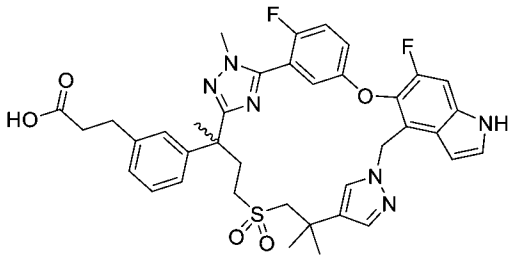
【1126】 將步驟A中之 2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物45-19，1.80 g，3.22 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至步驟H)製備標題化合物。自實例1之相應步驟F獲得之外消旋酸(150 mg)使用Thar SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：150 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：1.9 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物108A (37 mg，25%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物108B (38 mg，25%，白色固體)。

化合物108A：MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.92-2.72 (m, 4H), 2.49-2.33 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94-0/92 (m, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm。

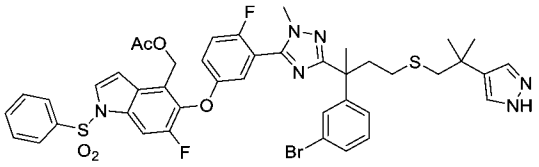
化合物108B：MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.21 (m, 3H), 7.13

(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.19-2.72 (m, 7H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

實例109. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



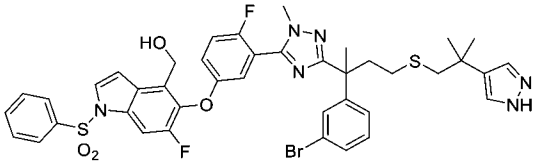
乙酸(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【1127】 步驟A：向2-(3-溴苯基)-N',2-二甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁烷醯肼(中間物69-13，1.6 g，3.64 mmol)在吡啶(20 mL) 中之攪拌溶液中添加 乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽(中間物14-6，2.64 g，4.01 mmol)及硫酸鎂(1.6 g)。將混合物加熱至80°C且攪拌4小時，然後冷卻至室溫。將溶液在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用1 N鹽酸(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速

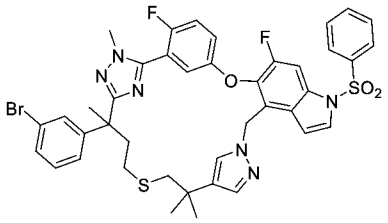
層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.6 g，49%)。MS (ESI): 903, 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法029)。

(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲醇



【1128】 步驟B：向步驟A產物(1.6 g，1.77 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.49 g，3.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。將溶液在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用1 N鹽酸(50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題產物(1.2 g，79%)。MS (ESI): 861, 863 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法029)。

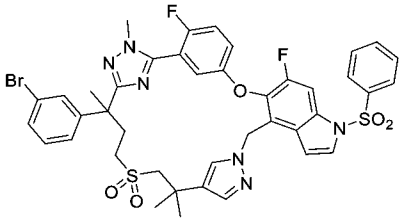
21-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11- 四甲基-26-氧雜-9-硫雜-3,4,14,15,21,33-六 氮 雜 己 環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三 十 三 碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯



【1129】 步驟C：向步驟B產物(1.2 g，1.4 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加氰基亞甲基三丁基磷烷(1.68 g，7 mmol)。將混合物在110°C下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(430 mg，37%)。MS (ESI): 843, 845

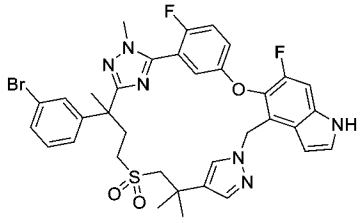
m/z [M+H]$^+$，滯留時間：2.62分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法012)。

21-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



【1130】 步驟D：向步驟C產物(0.43 g，0.5 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(2 mL，30%在水中)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌4小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.36 g，81%)。MS (ESI): 875, 877 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.33分鐘，純度：87% (254 nm) (LC-MS方法012)。

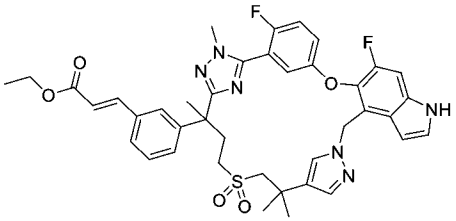
6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



【1131】 步驟E：向步驟D產物(360 mg，0.41 mmol)在甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(51.7 mg，1.23 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋，用1 N鹽酸調節pH至5-6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純

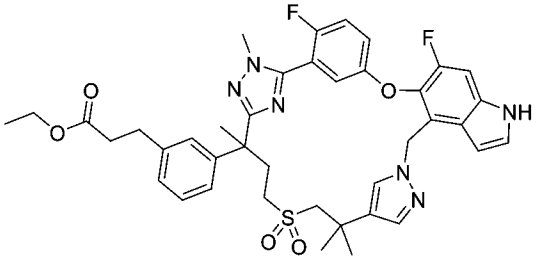
化，得到標題化合物(230 mg，76%)。MS (ESI): 735, 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.43分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1132】 步驟F：向步驟E產物(150 mg，0.2 mmol)在二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(92 mg，0.4 mmol)、碳酸銫(133 mg，0.4 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (15 mg，0.02 mmol)。將混合物在100℃下攪拌3小時，然後冷卻至室溫，用水(10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(120 mg，78%)。MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.43分鐘，純度：73% (214 nm) (LC-MS方法014)。

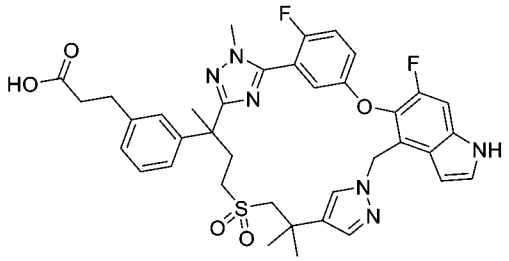
3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1133】 步驟G：向步驟F產物(120 mg，0.15 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌

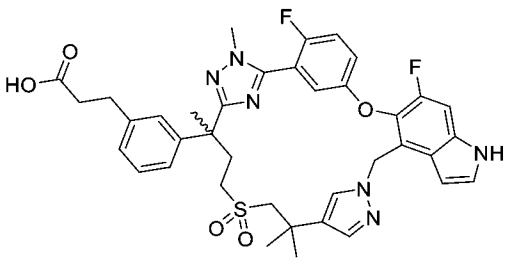
溶液中添加活性碳載鈀(10%，100 mg)。將混合物在氫氣球下在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(120 mg，99%)。MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.41分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法014)。

3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸



【1134】 步驟H：向步驟G產物(120 mg，0.15 mmol)在甲醇(2 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(18 mg，0.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。將反應溶液用水(20 mL)稀釋，且用1 N鹽酸將pH調節至5-6。將懸浮液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(100 mg，85%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.27分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法014)。

化合物109A及109B：3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

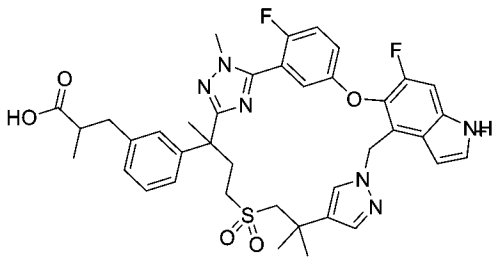


【1135】 步驟I：外消旋步驟H產物(100 mg)使用SFC-150 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：R'R WHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 40/60；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物109A (35 mg，35%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物109B (35 mg，35%)。

化合物109A：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.25分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法014)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm。

化合物109B：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.25分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法14)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm。

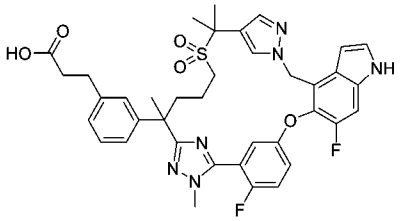
實例110. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環-[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



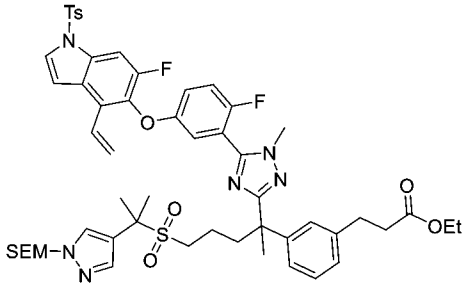
【1136】 將步驟E中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(50 mg，0.2 mmol)，使用針對實例109A及109B描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物110 (10 mg)。

化合物110：MS (ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.56-5.68 (m, 1H), 5.40-5.52 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

實例111. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸

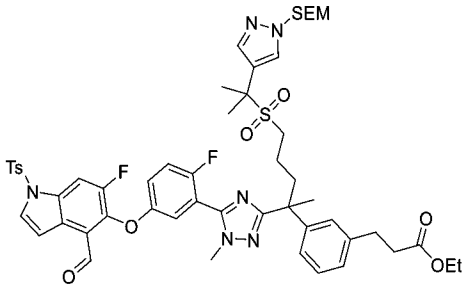


3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1137】 步驟A：向3-(3-(2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)-丙酸乙酯(中間物112，5.43 g，6 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-3，3.0 g，6 mmol)。將混合物在75°C下攪拌3小時，然後用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽酸(1 M，2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.4 g，40%)。MS (ESI): 1055 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

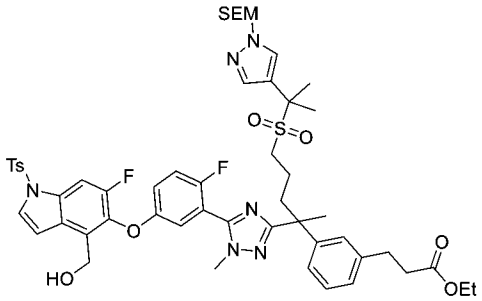
3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1138】 步驟B：向步驟A產物(150 mg，0.15 mmol)在6 mL丙酮及2 mL水中之攪拌溶液中添加四氧化鋨(0.14 mL，0.04 M在水中)及高碘酸鈉(60 mg，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物

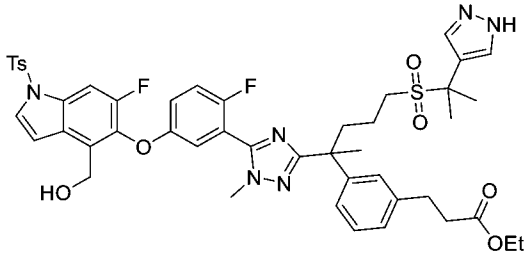
(150 mg)。MS (ESI): 1057 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.73分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法014)。

3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1139】 步驟C：向步驟B產物(1.8 g，1.7 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加一滴甲醇，然後添加硼氫化鈉(129 mg，3.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用飽和氯化銨(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(605 mg，35%，2個步驟)。MS (ESI): 1059 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法031)。

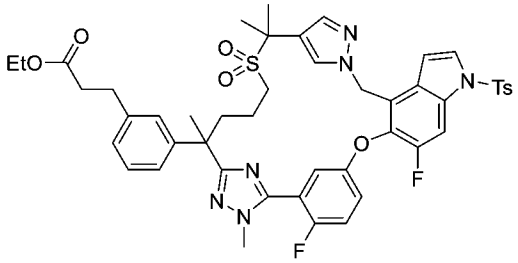
3-(3-(5-((2-(1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1140】 步驟D：在室溫下向步驟C產物(650 mg，0.61 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加乙醚-三氟化硼錯合物(10滴)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用飽和碳酸氫鈉(5 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併

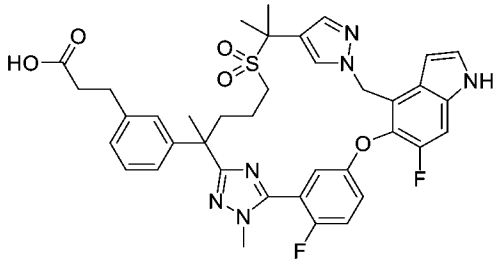
之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到呈固體之標題化合物(350 mg，60%)。MS (ESI): 929 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：87% (214 nm) (LC-MS方法022)。

3-[3-[24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-21-(對甲苯基磺醯基)-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1141】 步驟E：在25 mL微波反應瓶中向步驟D產物(200 mg，0.22 mmol)在甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三苯基-l5-膦亞基)乙腈(0.65 mmol，200 mg)。將混合物在微波反應器中在150℃下加熱50分鐘。將溶劑經由蒸發移除。殘留物藉由急速層析法純化，得到呈固體之標題化合物(40 mg，25%)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：60% (214 nm) (LC-MS方法022)。

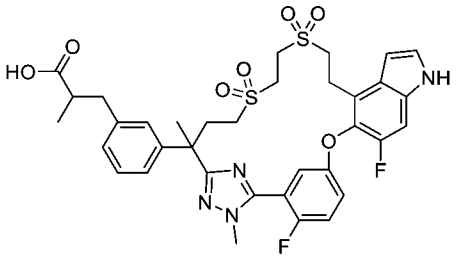
化合物111：3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸



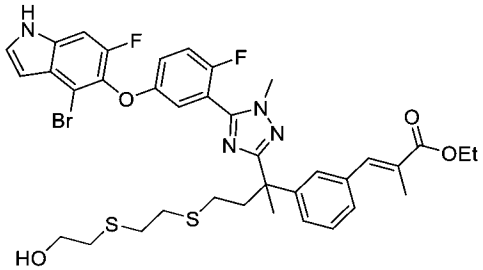
【1142】 步驟F：將步驟E產物(85 mg，0.1 mmol)及0.2 M氫氧化鋰(甲醇:水:四氫呋喃 = 1:1:3，2 mL)之混合物在45℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用14 mL 1 N鹽酸酸化。將混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取

物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法純化，得到呈白色固體之標題化合物(30.2 mg，44%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.26分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法031)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46–7.33 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 3H), 6.86 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H) ppm。

實例112. 3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



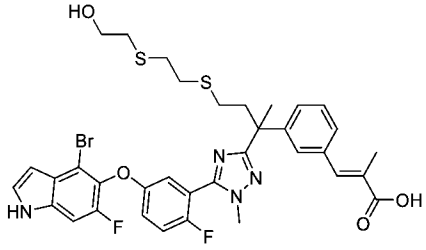
(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【1143】 步驟A：向(E)-3-(3-(4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物114，0.815 g，1.79 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，1.13 g，2.15 mmol)及硫酸鎂(2 g)。

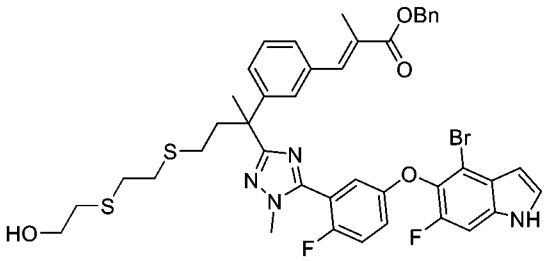
將混合物在85°C下攪拌隔夜且冷卻至室溫。將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(0.9 g，64%)。MS (ESI): 785, 787 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：72% (254 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸



【1144】 步驟B：將步驟A產物(0.9 g，1.15 mmol)及氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中) (9 mL)之混合物在室溫下攪拌2小時。將澄清溶液用1 N鹽酸酸化，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(410 mg，47%)。MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.39分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法014)。

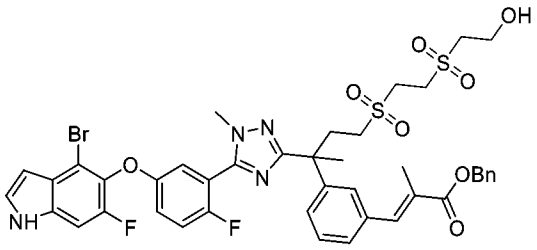
(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯



【1145】 步驟C：向步驟B產物(410 mg，0.541 mmol)及溴化苄(111 mg，0.649 mmol)在丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(150 mg，1.08 mmol)。將

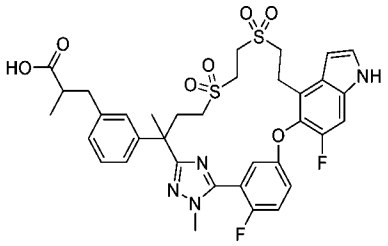
混合物回流2小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.25 g，54%)。MS (ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：82% (214 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)磺醯基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯



【1146】 步驟D：向步驟C產物(250 mg，0.295 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(0.4 g，0.324 mmol)在過氧化氫(30%在水中，2 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌15分鐘，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(240 mg，89%)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.18分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法014)。

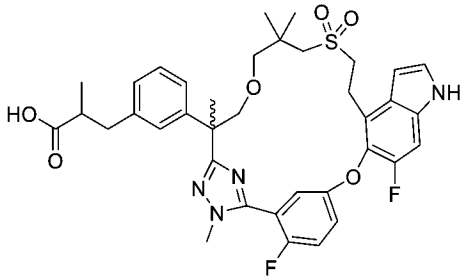
化合物112：3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1147】 步驟E：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟

苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)磺醯基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯(此實例之步驟D產物，170 mg，0.186 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(4.2 mg)。MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 3H), 3.51-3.37 (m, 6H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例113. 3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



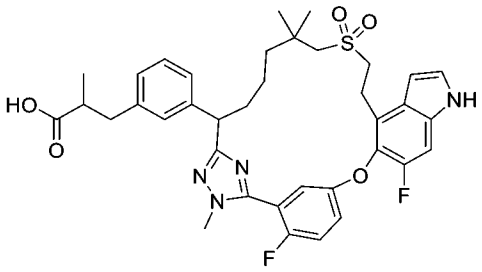
【1148】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-丙-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物115，1.2 g，2.4 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。自實例6之相應步驟D獲得之外消旋乙酯(450 mg，0.612 mmol)在以下條件下進行手性SFC：儀器：SFC-200 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為

添加劑) = 75/25；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：450 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (130 mg，29%，白色固體)進一步水解為化合物113A (102 mg，82%，白色固體)。利用實例6之步驟F中描述之條件，使第二溶析物，鏡像異構物2 (125 mg，28%，白色固體)進一步水解為化合物113B (99.6 mg，83%，白色固體)。

化合物113A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

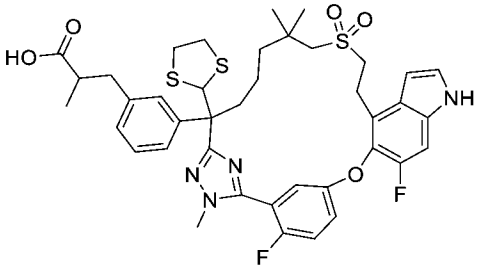
化合物113B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

實例114. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

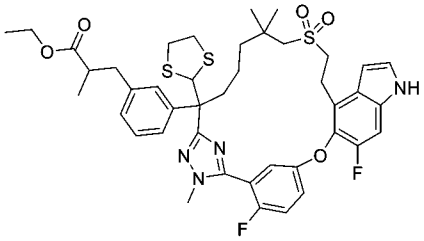


【1149】 向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，50 mg，0.0669 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(28.1 mg，0.669 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，用水(10 mL)稀釋，且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，32%)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (bs, 1H), 11.35 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 1.00-0.98 (m, 6H) ppm。

實例115. 3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

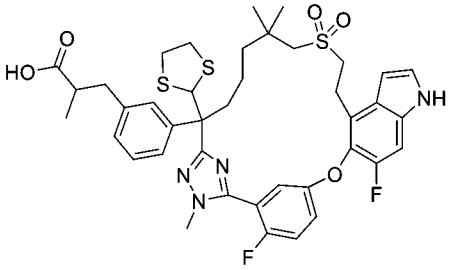


3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



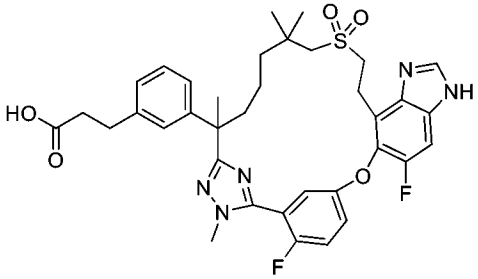
【1150】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，100 mg，0.134 mmol)及1,2-乙二硫醇(0.0337 mL，0.402 mmol)在二氯甲烷(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合乙醚(0.0446 mL，0.362 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和碳酸氫鈉(150 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(60 mg，54%)。MS (ESI): 823 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

化合物115：3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

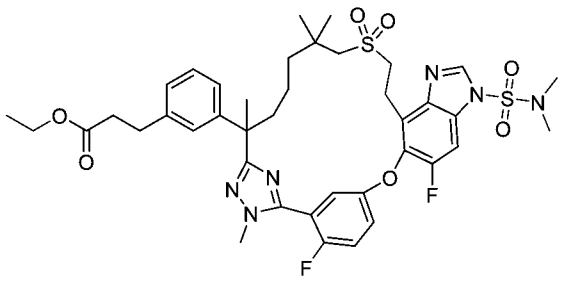


【1151】 步驟B：向步驟A產物(60 mg，0.0729 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(30.6 mg，0.729 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將懸浮液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，86%)。MS (ESI): 795 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.16 (m, 8H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.31-3.09 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 8H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例116. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

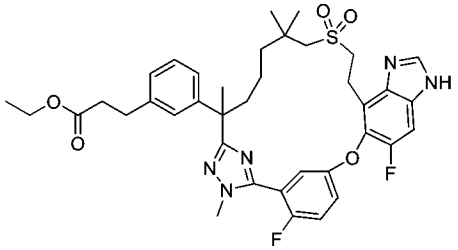


3-[3-[19-(二甲基胺磺醯基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1152】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)-磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5，0.45 g，0.722 mmol)且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-11，0.844 g，0.866 mmol)，使用如實例6中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(20 mg)。MS (ESI): 827 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘，純度：70% (214 nm) (LC-MS方法012)。

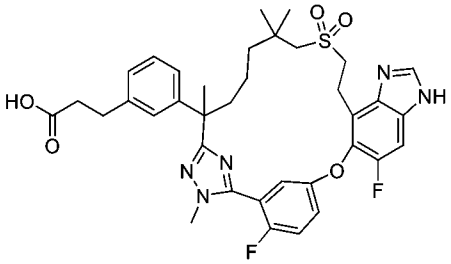
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1153】 步驟B：向步驟A產物(20 mg，0.0153 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加濃鹽酸(0.1 mL)。將反應混合物在40°C下攪拌4小時且冷卻至室溫。將溶液在(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水(5 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(15 mg，79%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘，

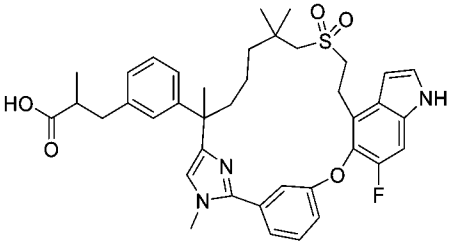
純度：58% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物116：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

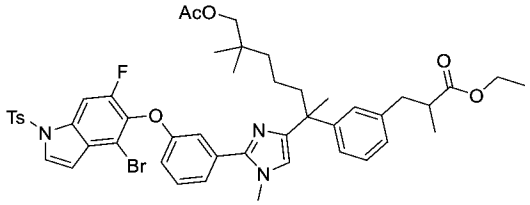


【1154】 步驟C：向步驟B產物(15 mg，0.0121 mmol)在甲醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.52 mg，0.0363 mmol)在水(0.5 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌5小時。將混合物用1 M鹽酸中和至pH約4且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.7 mg，8%)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (bs, 1H) 8.24 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例117. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

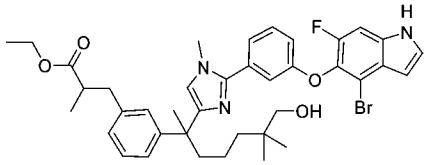


3-(3-(7-乙醯氧基-2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1155】 步驟A：向3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒(中間物117，1.9 g，3.69 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(8-乙醯氧基-1-溴-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物17-13，1.8 g，3.69 mmol)及碳酸氫鈉(0.62 g，7.38 mmol)。將混合物在45℃下攪拌48小時，然後增加至80℃持續16小時。將溶液冷卻至室溫，且在120 mL水及乙酸乙酯(120 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝2:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.2 g，36%)。MS (ESI): 914 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

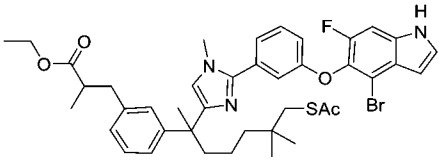
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-羥基-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1156】 步驟B：向步驟A產物(1.2 g，1.31 mmol)在甲醇(25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.73 g，5.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後倒入200 mL水中。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈淺黃色固體之標題化合物(0.84 g，89%)。MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

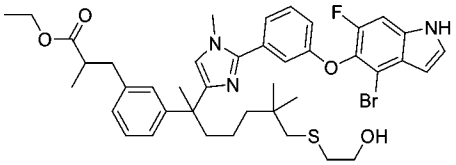
3-(3-(7-(乙醯基硫基)-2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-

1H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1157】 步驟C：向三苯基膦(920 mg，3.51 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(706 g，3.51 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體(15-30分鐘)，然後用步驟B產物(0.84 g，1.17 mmol)及硫乙酸(267 mg，3.51 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後升溫至室溫持續1小時，且用150 mL水淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(710 mg，78%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法003)。

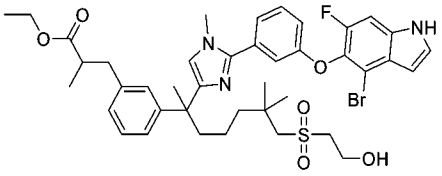
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)硫基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1158】 步驟D：向步驟C產物(0.75 g，0.967 mmol)在乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴乙-1-醇(240 mg，1.93 mmol)及乙醇鈉(132 mg，1.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用100 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(480 mg，64%)。MS (ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：88% (254 nm) (LC-MS方法003)。

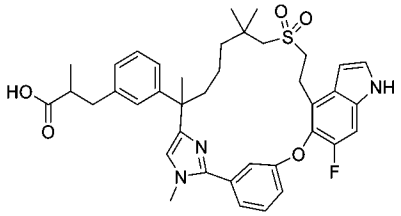
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-

((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1159】 步驟E：向步驟D產物(480 mg，0.618 mmol)在甲醇(25 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(960 mg，4.90 mmol)及過氧化氫(30%在水中，4.8 mL)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後倒入水(80 mL)中且過濾。收集之沉澱藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝30:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(320 mg，64%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.62分鐘，純度：77% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

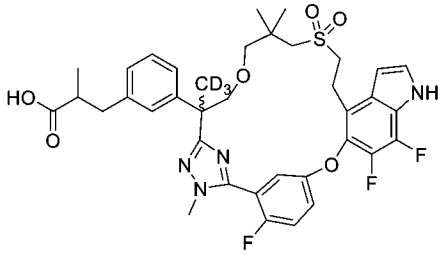
化合物117：3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1160】 步驟F：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)-磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(此實例之步驟E產物，320 mg，0.395 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D及F)製備呈淺黃色固體之標題化合物(45.2 mg)。MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.51-11.48 (m, 1H), 7..48-7.34 (m, 5H), 7.06-6.93 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.12-3.05

(m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.02 (dt, *J* =10.0, 2.0 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* =12.4, 2.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.27-1.11 (m, 3H), 1.04-0.92 (m, 9H) ppm。

實例118. 2-甲基-3-[3-[21,22,28-三氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



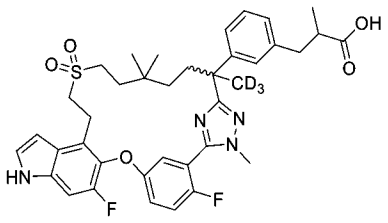
【1161】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58，1.26 g，2.50 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.45 g，2.66 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。使相應步驟E之第一溶析物水解以得到化合物118A (141 mg，90%)。使相應步驟E之第二溶析物水解以得到化合物118B (150 mg，93%)。

化合物118A：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法009)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.36 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 4H), 6.65-6.63 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 0.95 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz,

3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

化合物118B：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法009)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 4H), 6.64 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 0.95 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

實例119. 3-[3-[22,28-二氟-3,9,9-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



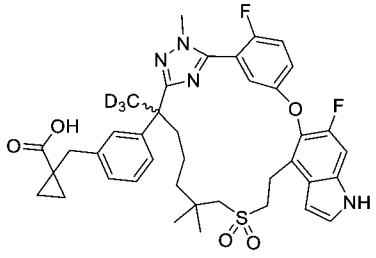
【1162】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-14，1.3 g，2.67 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。相應步驟E中之手性SFC條件如下：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5分鐘；樣品溶液：400 mg溶解在20 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：2 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (96 mg)水解，得到酸性化合物119A (85 mg，90%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (91 mg)水解，得到化合物119B (82 mg，92%)，如相應步驟

G中描述。

化合物119A：MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.63-2.25 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.63 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H) ppm。

化合物119B：MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.60-2.52 (m,2H), 2.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.09-1.06(m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H), 0.29 (s, 3H) ppm。

實例120. 1-[[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



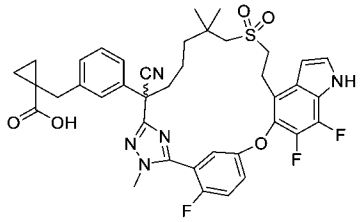
【1163】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，0.47 g，0.94 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。相應步驟E中之手性SFC條件如下：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.8分鐘；樣品溶液：240 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：0.8 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (89 mg)水解，得到酸性化合物120A (63 mg，73%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (95 mg)水解，得到化合物120B (64 mg，68%)，如相應步驟G中描述。

化合物120A：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.18 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 2H) ppm。

化合物120B：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.16 (dt, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 3H),

1.07 (s, 3H), 0.72-0.69 (m, 2H) ppm。

實例121. 1-[[3-(6-氰基-21,22,28-三氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



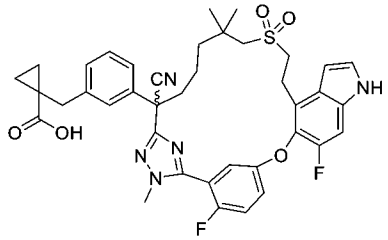
【1164】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，700 mg，1.16 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，757 mg，1.39 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例20之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(240 mg) 進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OX 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.5分鐘；樣品溶液：250 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (60 mg)水解，得到酸性化合物121A (50 mg，84%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (60 mg)水解，得到化合物121B (49 mg，84%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物121A：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99%

(214 nm)。(LC-MS方法003)。手性純度：98.8%在2.44分鐘(e.e.%＝97.6%，AS-H 20%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；流率：4 mL/min；溫度：40°C；PB：120 bar)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 5H), 6.68 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.75-0.65 (m, 2H) ppm。

化合物121B：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。手性純度：99.75%在1.59分鐘(e.e.%＝99.5%，AS-H 20%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；流率：4 mL/min；溫度：40°C；PB：120 bar)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.68 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.11-2.03 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.76-0.65 (m, 2H) ppm。

實例122. 1-[[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



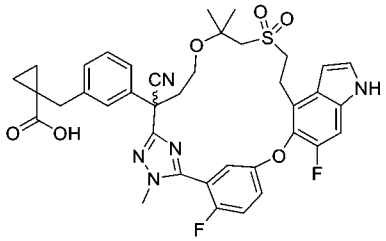
【1165】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-

(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，1.0 g，1.66 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：0.8 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (120 mg，手性純度：100%在1.027分鐘，e.e.% = 100%；Acq. 方法設定：OZ 45%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；運行時間：3.0分鐘 PDA 286.0 nm)水解，得到酸性化合物122A (114 mg，96%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg，手性純度：99.1%在1.47 min；e.e.% = 98.2%)水解，得到化合物122B (112 mg，95%)，如相應步驟G中描述。

化合物122A：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3..08 (d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.79-0.71 (m, 2H) ppm。

化合物122B：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.49-3.38 (m, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3..08 (d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.13-2.05 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.10 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.78-0.71 (m, 2H) ppm。

實例123. 1-[[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



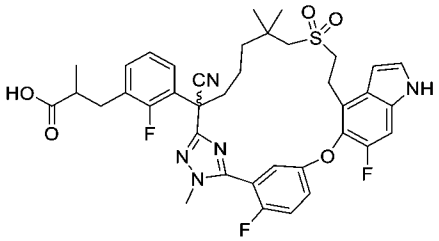
【1166】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-16，1.35 g，2.57 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (80 mg)水解，得到酸性化合物123A (30 mg，38%產率)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (70 mg)水解，得到化合物123B (13 mg，20%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物123A：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m,

1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H) ppm。

化合物123B：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H) ppm。

實例124. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



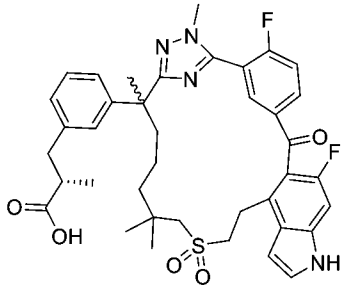
【1167】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物122，2.0 g，3.22 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(200 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OX 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7

分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：0.6 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (80 mg，手性HPLC純度：e.e.% 100% (管柱：IH；移動相：80%二氧化碳/20%甲醇(0.2%甲醇氨)；流率：4 mL/min；溫度：40℃；背壓：120 bar)水解，得到酸性化合物124A (60.9 mg，79%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (80 mg，手性HPLC純度：e.e.% 96.8%)水解，得到化合物124B (53.8 mg，70%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物124A：MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.96分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.60-1.34 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

化合物124B：MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.96分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.56-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

實例125. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



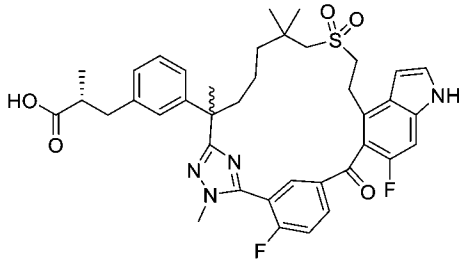
【1168】 將3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69，1.2 g，2.48 mmol)，使用針對實例30A及30B描述之反應程序順序(步驟A至B)，然後針對實例31C及31D描述之反應程序順序步驟A至C以其次序製備標題化合物。在針對實例31C及31D之相應步驟A中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在40 mL甲醇中；注入體積：3 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (110 mg，37%)水解，得到酸性化合物125A (85 mg，79%產率)，如針對實例31C之相應步驟C中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg，40%)水解，得到化合物125B (78 mg，67%)，如針對實例31D之相應步驟C中描述。

化合物125A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =14.0, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物125B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H),

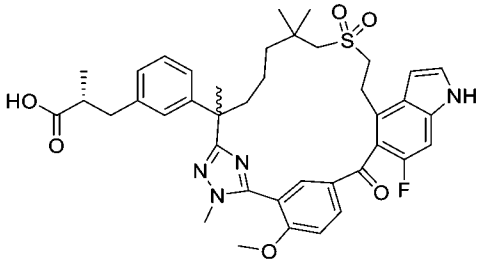
7.02-6.98 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =14.0, 1H) .60-2.54 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H).ppm。

實例126. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



及

實例127. (2R)-3-[3-(22-氟-28-甲氧基-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



【1169】 將3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)更換為(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-1，1.2 g，2.48 mmol)，使用針對實例30A及30B描述之反應程序順序(步驟A至B)，然後針對實例31C及31D描述之反應程序順序步驟A至C以其次序製備標題化合

物。在針對實例31C及31D之相應步驟A中獲得之外消旋甲酯(210 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 55/45；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.6分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：2 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (70 mg，33%)水解，得到酸性化合物126B (11.3 mg，16%)及副產物化合物126A (33 mg，48%)(在水解條件下用甲氧基替代一個氟基形成，在此步驟中藉由製備型HPLC分離兩種產物)，如針對實例31C之相應步驟C中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (65 mg，40%)水解，得到化合物126B (10.2 mg，31%)及副產物化合物126A (36.3 mg，56%) (這兩種產物藉由製備型HPLC分離)，如針對實例31D之相應步驟C中描述。

化合物126A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.2, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

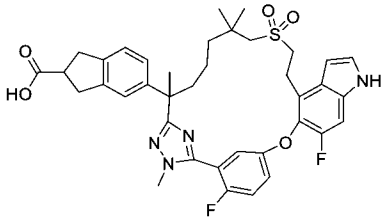
化合物127A：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =13.6, 1H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.22-

1.18 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

化合物126B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.2, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =13.6, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =14.0, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H),), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

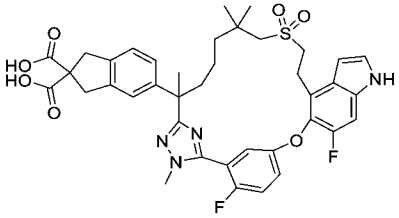
化合物127B：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

實例128. 5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2-甲酸



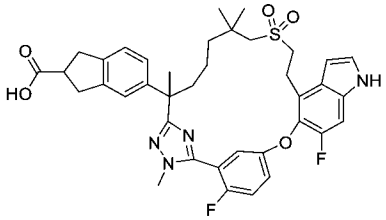
5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2,2-二甲酸



【1170】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物69-17，169 mg，0.298 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈淺黃色固體之標題化合物(43 mg)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法021)。

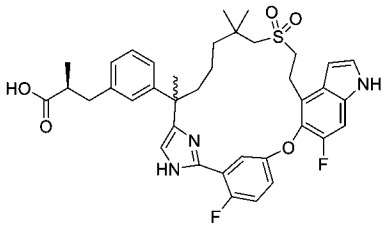
化合物128：5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2-甲酸



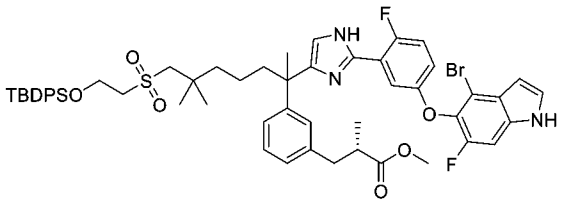
【1171】 步驟B：向步驟A產物(43 mg，0.058 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(23 mg，0.23 mmol)。將混合物在90℃下加熱15小時且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(13.5 mg，33%)。MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (brs, 1H), 11.34 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 5H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.82-2.79 (m,1H), 2.11 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.70-1.64

(m,1H), 1.59 (s,3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例129. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2

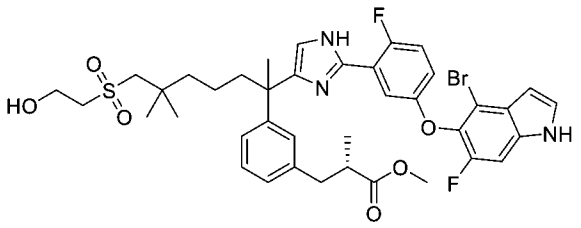


(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



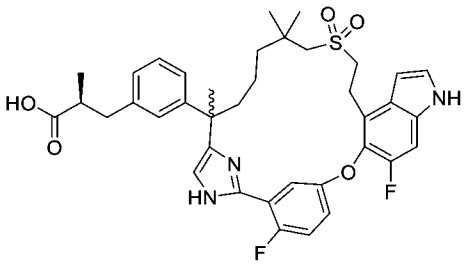
【1172】 步驟A：向(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14，22.5 g，29.1 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物10-6，11.8 g，35.0 mmol)及碳酸氫鈉(4.9 g，58.2 mmol)。將反應混合物在75°C下加熱3小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(20.9 g，69%)。MS (ESI): 1038, 1040 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1173】 步驟B：向步驟A產物(20.9 g，20.1 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(40.2 mL，1M在四氫呋喃中，40.2 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(14.8 g，92%)。MS (ESI): 800, 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：93% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

化合物129A及129B：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



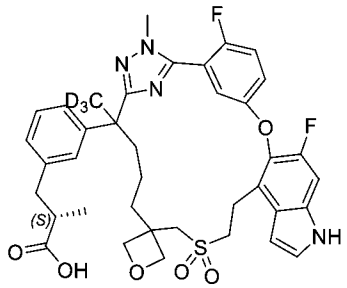
【1174】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，9 g，11.3 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(1.6 g)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇

(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：9.0分鐘；樣品溶液：1500 mg溶解在60 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物(580 mg，36%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物129A (413 mg，73%)，如相應步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(610 mg，38%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物129B (481.4 mg，80%)，如相應步驟F，實例6中描述。

化合物129A：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：98% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 1H) ppm。

化合物129B：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：97% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.92-0.87 (m, 1H) ppm。

實例130. (2S)-3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,3'-氧雜環丁烷]-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



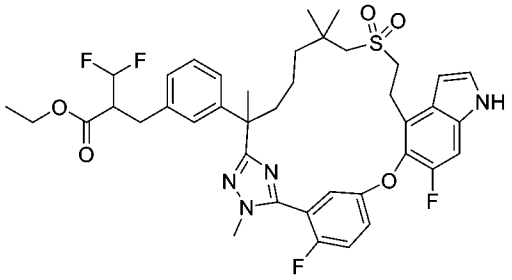
【1175】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(2-甲基肼-1-羰基)-戊-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-1，513 mg，1.02 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F，步驟E (手性分離)及步驟F (酯水解)之次序進行了調換，因此對酸進行手性分離)製備標題化合物。在實例6之相應步驟F中獲得之外消旋酸(180 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：180 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：0.8 mL。第一溶析物(31.1 mg，17%)，鏡像異構物1命名為化合物130A；第二溶析物(33.4 mg，19%)，鏡像異構物2命名為化合物130B。

化合物130A：MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.34 (m, 5H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

化合物130A：MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：99%

(254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.38 (m, 5H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例131. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-丙酸乙酯

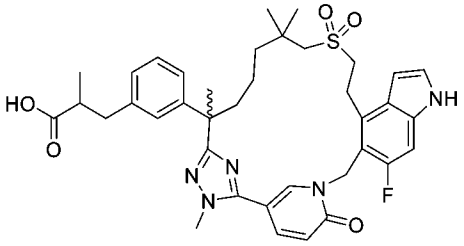


【1176】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3,3-二氟-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)丙酸乙酯(中間物69-18，750 mg，1.40 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(84.5 mg)。

化合物131：MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.34-6.01 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 5H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 10H) ppm。

實例132. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,26-三側氧基-12λ6-硫雜-

3,4,19,25,30-五氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,27-octaen-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



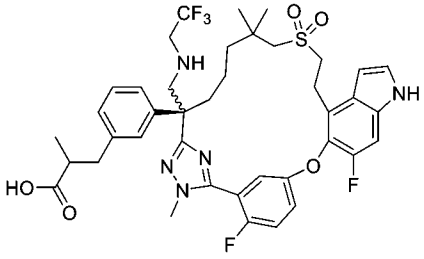
【1177】 將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1) 更換為1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-7，790 mg，2.0 mmol)，且將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-6，1.0 g，2.0 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(130 mg)使用儀器SFC-150 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 75/25；流率：140 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在20 ml甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.6 mL。使第一溶析物(48 mg，37%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物132A (37 mg，77%)，如步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(50 mg，38%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物132B (28 mg，60%)，如步驟G，實例6中描述。

化合物132A：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法033)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.42

(m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.86-1,77 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 4H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物132B：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法033)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 16.2, 8.1Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 4H), 1.03 (s, 3H) ppm。

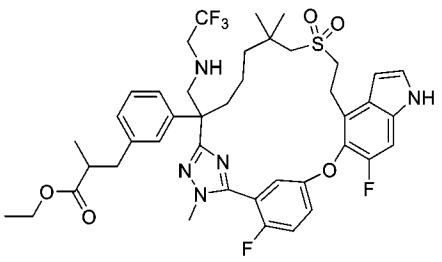
實例133. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2

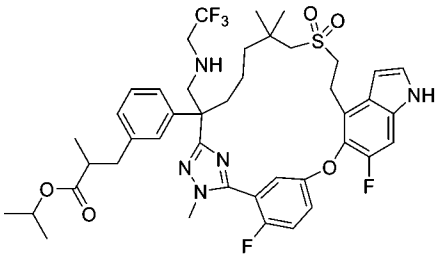


3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

及

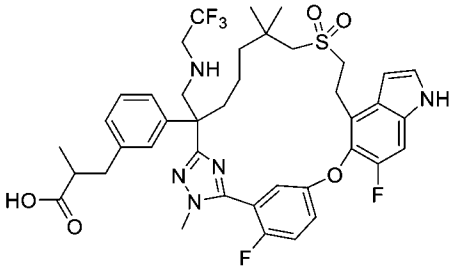
3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)-甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸異丙酯





【1178】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，500 mg，0.669 mmol)在1,2-二氯乙烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加異丙醇鈦(IV) (761 mg，2.68 mmol)及2,2,2-三氟乙-1-胺(199 mg，2.01 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用氰基硼氫化鈉(84 mg，1.34 mmol)處理，且再攪拌2小時。然後將混合物倒入水(25 ml)中且過濾以移除無機沉澱。將濾液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-35%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物之混合物(共350 mg)。MS (ESI) (乙酯): 830 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.34分鐘，純度：76% (214 nm)；MS (ESI) (異丙酯): 844 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.39分鐘，純度：23% (214 nm) (LC-MS方法012)。

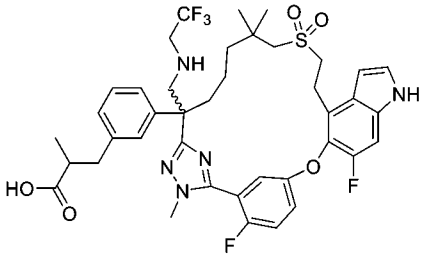
3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1179】 步驟B：向步驟A產物混合物(330 mg，0.398 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 2/2/1，5.0 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(334 mg，

7.95 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(300 mg，56%，2個步驟)。MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物133A及133B：3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



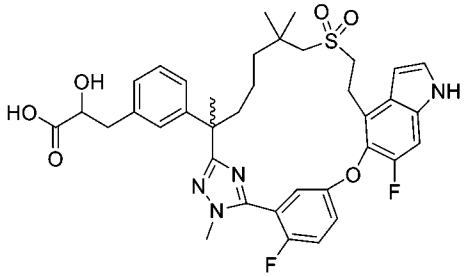
【1180】 步驟C：外消旋步驟B產物(300 mg)在以下條件下進行手性SFC：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 75/25；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在32 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：0.7 mL。第一溶析物(126.8 mg，42%)，鏡像異構物1命名為化合物133A；第二溶析物(121.2 mg，40%)，鏡像異構物2命名為化合物133B。兩者均為白色固體。

化合物133A：MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。手性純度：100% (100% ee；滯留時間：1.78分鐘；手性HPLC方法：管柱：IG-3 4.6*100 mm 3 μm Processing；Acq. 方法設置：IG 20% B3；共溶劑：二氧化碳/異丙醇[1%氨(7 M在甲醇中)作為添加劑]；注入體積：7.00 μL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.29 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.07-6.98 (m,

3H), 6.60 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 6H), 0.99-0.90 (m, 4H) ppm。

化合物133B：MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法012)。手性純度：99% (98% ee；滯留時間：2.1分鐘)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.60 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 6H), 1.00-0.90 (m, 4H) ppm。

實例134. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-羥基-丙酸之非鏡像異構物1及2



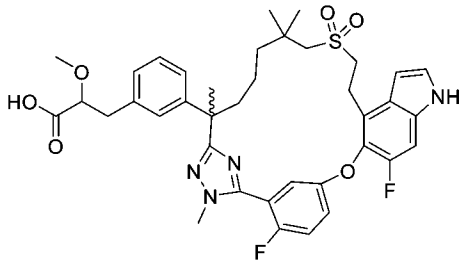
【1181】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(苄氧基)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-24，450 mg，0.76 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(188 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6

中之相應步驟E中描述：管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.0分鐘；樣品溶液：188 mg溶解在20 ml甲醇及二氯甲烷中；注入體積：0.6 mL。使第一溶析物(75 mg，40%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物134A (48.9 mg，69%，白色固體)，如步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(73 mg，39%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物134B (64.9 mg，92%，白色固體)，如步驟G，實例6中描述。

化合物134A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

化合物134B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

實例135. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲氧基-丙酸



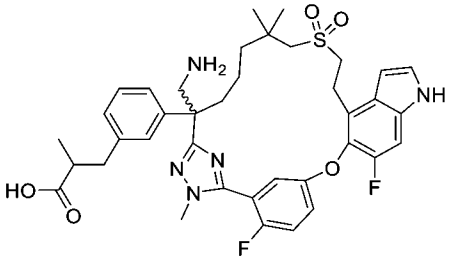
【1182】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲氧基丙酸乙酯(中間物69-25，810 mg，1.58 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(328 mg)使用儀器SFC-150 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 80/20；流率：140 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.1分鐘；樣品溶液：328 mg溶解在31 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.3 mL。使第一溶析物(151 mg，46%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物135A (135.4 mg，94%，白色固體)，如實例6之步驟F中描述。使第二溶析物(144 mg，44%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物135B (124.3 mg，91%，白色固體)，如實例6之步驟G中描述。

化合物135A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 5H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

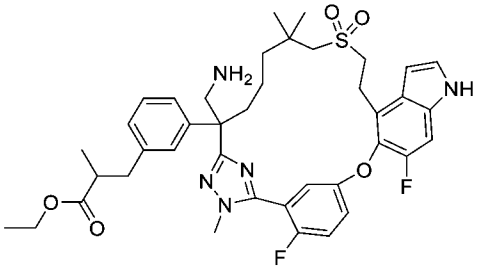
化合物135B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-

7.17 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 5H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm

實例136. 3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



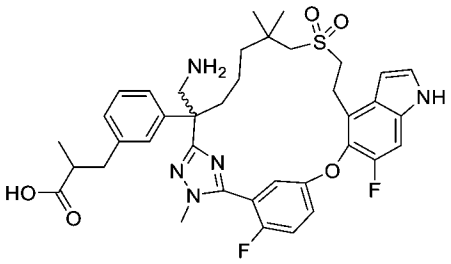
3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【1183】 步驟A：在氬氣下向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，200 mg，0.268 mmol)之攪拌溶液中添加異丙醇鈦(IV) (152 mg，0.536 mmol)及含7.0 M NH_3溶液之甲醇(8.0 ml)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用固體硼氫化鈉(20.3 mg，0.536 mmol)處理，且

再攪拌16小時。將反應混合物倒入水(20 ml)中且過濾以移除無機沉澱。將濾液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(100 mg，50%)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：82% (214 nm) (LC-MS方法004)。

化合物136A及136B：3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



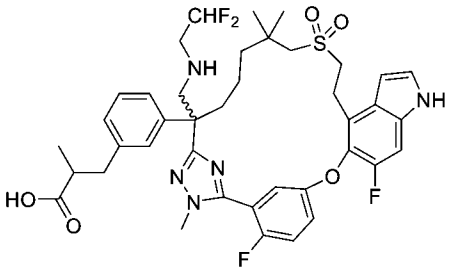
【1184】 步驟B：外消旋步驟A產物(200 mg)在以下分離條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑)＝60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：8.0分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.0 ml。第一溶析物為非鏡像異構物1 (70 mg，35%，白色固體)；其手性純度為96.8% (e.e. %)。(手性HPLC條件：管柱：AS-3 4.6*100 mm 3 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(1%氨，7M氨在甲醇中作為添加劑)＝75/25；注入體積：7.5 μL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；CST背壓：2000 psi；CST柱溫：40°C。滯留時間：2.44分鐘)。使用實例133之步驟B中描述之條件，使此非鏡像異構物1進一步水解為化合物136A (63.1 mg，94%，白色固體)。使用實例133之步驟B中描述之條件，使第二溶析物，非鏡像異構物2 (70 mg，35%，白色固體；手性純度：ee >99%；滯留時間：4.21分鐘)進一步水解為化合物136B (39.5

mg，59%，白色固體)。

化合物136A：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.92 (s, 3H) ppm。手性純度：e.e. >99%。(手性HPLC條件：管柱：AS-3 4.6*100 mm 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)作為添加劑] = 80:20；注入體積：7.50 μl；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C；滯留時間 = 2.29分鐘)。

化合物136B：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.92 (s, 3H) ppm。手性HPLC純度：e.e. >99%，滯留時間：3.62分鐘。

實例137. 3-[3-[6-[(2,2-二氟乙基胺基)甲基]-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



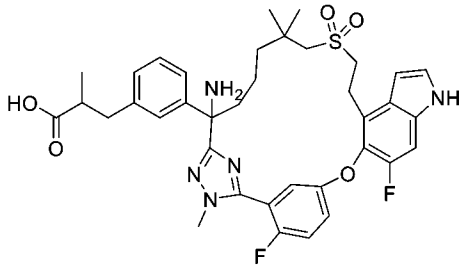
【1185】 將含7.0 M NH_3溶液之甲醇更換為2,2-二氟乙-1-胺(271 mg，3.35 mmol)，使用針對實例136A及136B描述之反應程序順序(步驟A至B)製備標題化合物。自實例136A及136B之相應步驟A獲得之外消旋乙酯(280 mg)使用以下條件進行手性HPLC純化：管柱：Chiralpak IC；管柱大小：50 mm I.D. × 250 mm L, 10 µm；樣品溶液：1.1 mg/mL在移動相中；進樣：5 mL；移動相：己烷/二氯甲烷/異丙醇 = 75/15/10(V/V/V)；流率：60 mL/min；波長：UV 214 nm；溫度：38°C。使第一溶析物，鏡像異構物1 (120 mg，43%)進一步水解為化合物137A (86.6 mg，75%)，如實例136A及136B之步驟B中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg)進一步水解為137B (56 mg，48%)。

化合物137A：MS (ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.98-5.67 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 5H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.91-0.85 (m, 1H) ppm。手性純度：ee % >99%。(手性HPLC條件：分析方法：管柱：IG (4.6*250 mm 5 µm)；移動相：正己烷(0.1%三氟乙酸): IPA (0.1%三氟乙酸) = 80:20；波長：290 nm；流率：1 mL/min；溫度：40°C。滯留時間 = 10.38 min，100% (290 nm)。

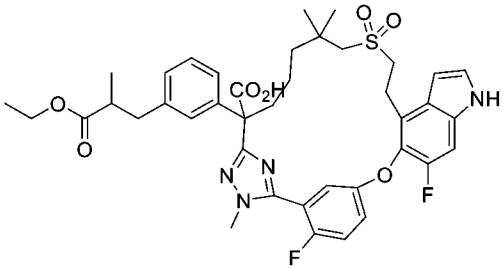
化合物137B：MS (ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),

5.95-5.64 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.98-2.77 (m, 5H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e. % >99% (手性HPLC條件：分析方法：管柱：IG (4.6*250 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1% TFA) : IPA (0.1% TFA) = 80:20；波長：290 nm；流率：1 ml/min；溫度：40°C。RT = 12.85 min，100% (290 nm)。

實例138. 3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



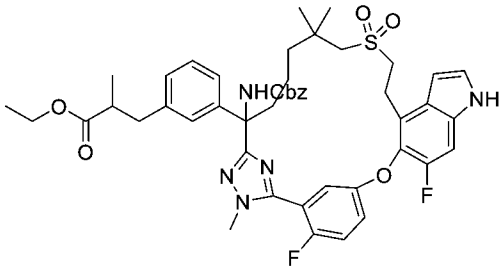
6-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-甲酸



【1186】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，100 mg，0.134 mmol)在1,4-二噁烷(2 mL)及水(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸二氫鉀(72.9 mg，0.536 mmol)、亞氯酸鈉(60.6 mg，0.67 mmol)及2-甲基-

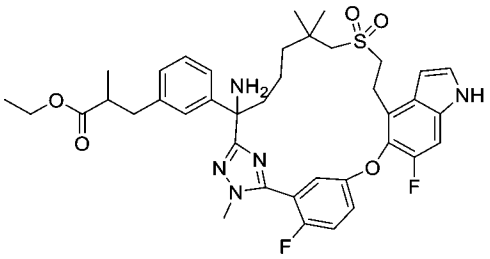
2-丁烯(0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(50 mg，49%)。MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：69% (214 nm) (LC-MS方法004)。

3-[3-[6-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



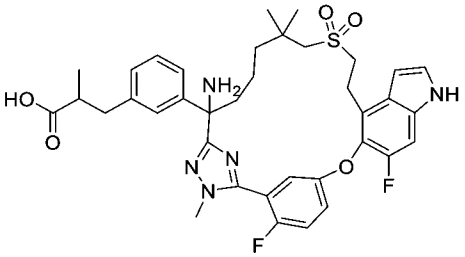
【1187】 步驟B：向步驟A產物(50 mg，0.0655 mmol)在甲苯(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(20 mg，0.197 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(27 mg，0.0983 mmol)。將混合物在110℃下攪拌2小時，然後用苯甲醇(35.4 mg，0.328 mmol)處理，且在110℃下再攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(10 mg，18%)。MS (ESI): 868 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：55% (214 nm) (LC-MS方法004)。

3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【1188】 步驟C：向步驟B產物(10 mg，0.0115 mmol)在乙醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，5.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(9.0 mg，粗品)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：71% (214 nm) (LC-MS方法004)。

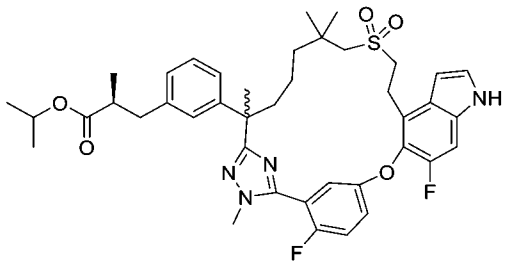
化合物138：3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1189】 步驟D：向步驟C產物(9.0 mg，0.0123 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 2/2/1，1.0 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(10.3 mg，0.245 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.5 mg，19%，2個步驟)。MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.42-1.38 (m,

1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.10- 1.04 (m, 7H), 0.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H) ppm。

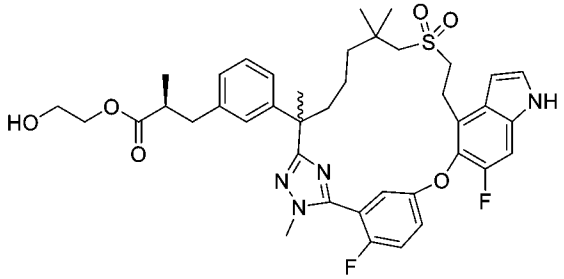
實例139. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸異丙酯之非鏡像異構物1



【1190】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，140.8 mg，0.2 mmol)在異丙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加濃硫酸(0.2 mL)。將反應混合物在70°C下加熱16小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(60 mL)溶解，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法管柱(20 g矽膠管柱；用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(133.4 mg；產率89%)。MS (ESI): 747 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-1.03 (m, 13H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例140. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-

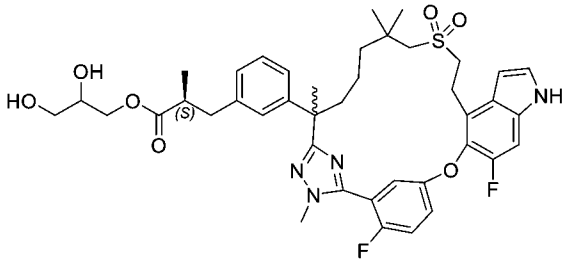
12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-羥乙酯之非鏡像異構物1



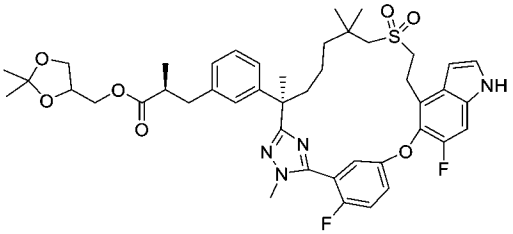
【1191】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，147 mg，0.21 mmol)及乙烷-1,2-二醇(261 mg，4.2 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(60 mg，0.3 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，濃縮且凍乾，得到呈白色固體之標題化合物(100.5 mg；產率64%)。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.38 -3.33 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 9H) ppm。

實例141. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2,3-二羥基丙酯之非鏡像異構物1



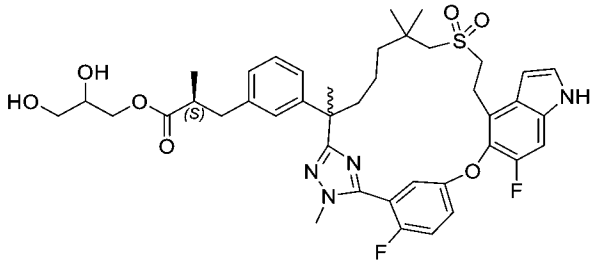
(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲酯之非鏡像異構物1



【1192】 步驟A：向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (實例7，141 mg，0.2 mmol)及(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲醇(132 mg，1.0 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(57 mg, 0.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(150 mg，產率92%)。MS (ESI): 819 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.16分鐘，純度：54% (214 nm) (LC-MS方法017)。

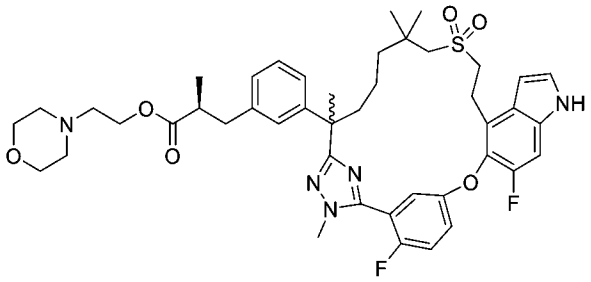
化合物141：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2,3-二羥基丙酯之非鏡像異構物1



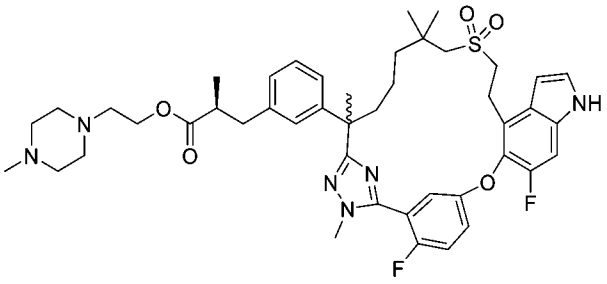
【1193】 步驟B：向步驟A產物(150 mg，0.18 mmol)在丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加5 N鹽酸(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(20 g矽膠管柱；用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(55.1 mg；39%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 5H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 10H) ppm。

實例142. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-嗎啉基乙酯之非鏡像異構物1



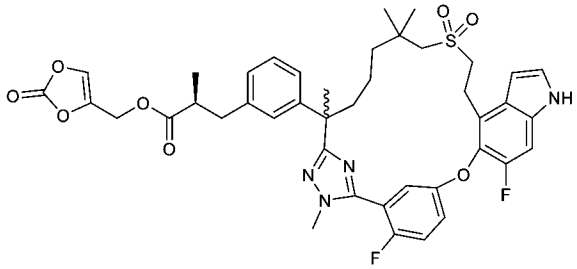
【1194】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，147 mg，0.21 mmol)及2-嗎啉基乙-1-醇(82.5 mg，0.63 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(60 mg，0.33 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用水(15 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(102.7 mg；產率64%)。MS (ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.35-7.31 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.3-2.37 (m, 4H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 10H) ppm。

實例143. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酯之非鏡像異構物1



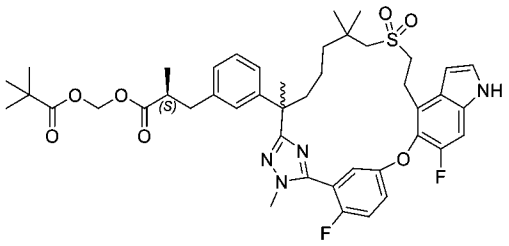
【1195】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中之攪拌溶液中添加2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙-1-醇(37 mg，0.26 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(45 mg, 0.234 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.6 mg，0.0213 mmol)。將所得之混合物在室溫下攪拌12小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到標題化合物(108 mg，60.5%)。MS (ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.28 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.2Hz, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 6H), 2.40-2.29 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 10H) ppm。

實例144. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯之非鏡像異構物1



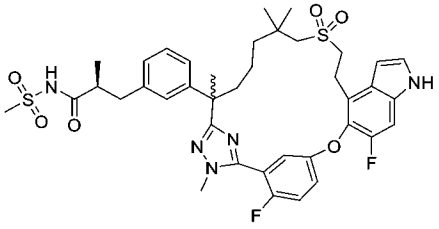
【1196】 在氬氣下向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.142 mmol)在丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中添加4-(溴甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(30 mg，0.168 mmol)及碳酸鉀(29 mg，0.210 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠層析法(用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(67 mg，58%產率)。MS (ESI): 803 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.88-4.83 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 3H), 2.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.29-1.13 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 10H) ppm。

實例145. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(特戊醯基氧基)甲酯之非鏡像異構物1



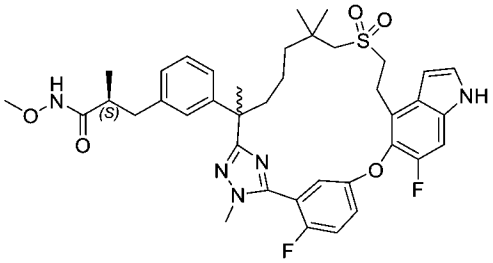
【1197】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,}23.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，1.00 eq，100 mg，0.142 mmol)在丙酮(5 mL)中之溶液中添加特戊酸氯甲酯(0.025 mL，0.173 mmol)、三乙胺(0.023 mL，0.168 mmol)及碘化鉀(2.0 mg，0.0120 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2天，然後用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。將溶劑經由蒸發移除。殘留物藉由矽膠管柱層析法用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(31 mg，25.6%)。MS (ESI): 819 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.31 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.08-1.06 (m, 10H) ppm。

實例146. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-N-甲基磺醯基-丙醯胺之非鏡像異構物1



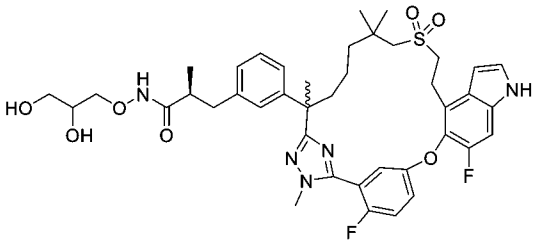
【1198】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，100 mg，0.14 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(28.3 mg，0.28 mmol)、甲磺醯胺(20 mg，0.21 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(26 mg，0.17 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(5.1 mg，0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(37 mg，37%)。MS (ESI): 782 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.34-1.19(m, 3H), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H) ppm。

實例147. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-甲氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



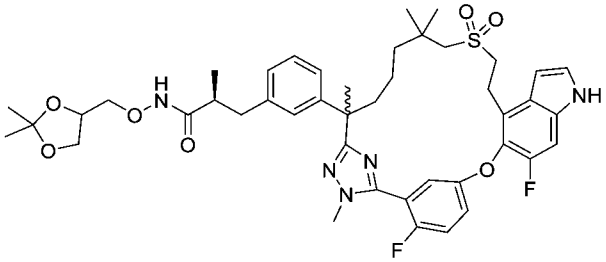
【1199】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中 添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.256 mmol)、1-羥基苯并三唑(28 mg，0.207 mmol)、*O*-甲基羥胺鹽酸鹽(35 mg，0.419 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.0040 mL，0.0232 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(81 mg，0.663 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用碳酸氫鈉溶液(10 mL)淬滅。將混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物用製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(74 mg，47%)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-0.94 (m, 7H) ppm。

實例148. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-(2,3-di羥基丙氧基)-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



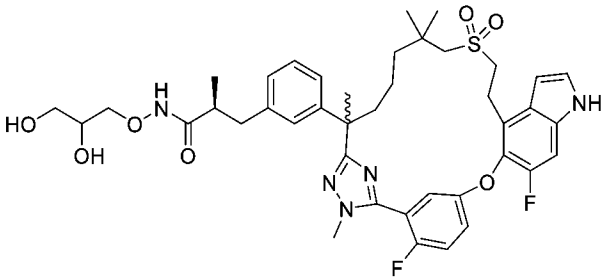
(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



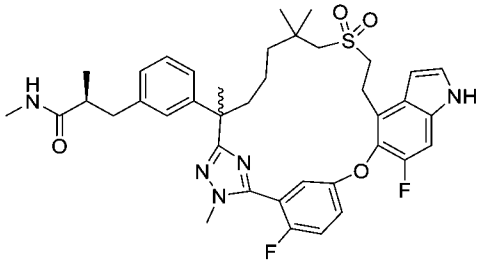
【1200】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.15 mmol)在 二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)羥胺(110 mg，0.75 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(59 mg，0.45 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(43 mg，0.25 mmol)及1-羥基苯并三唑(33 mg，0.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(115 mg，92%)。MS (ESI): 834 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法003)。

化合物148：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-(2,3-di羥基丙氧基)-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1201】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，108 mg，0.013 mmol)在丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中添加5N鹽酸(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(20 g矽膠管柱；用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(33 mg；產率32%)。MS (ESI): 794 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 3H), 1.11-1.00 (m, 10H) ppm。

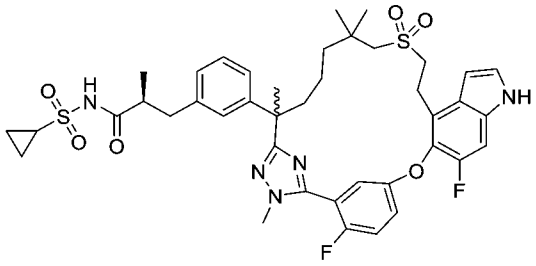
實例149. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1202】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(10mL)中之攪拌溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.256 mmol)、1-羥基苯并三唑(28 mg，0.207 mmol)、甲胺鹽酸鹽(28 mg，0.415 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.0040 mL，0.0232 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(81 mg，0.663 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(97 mg，63%)。MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 10H) ppm。

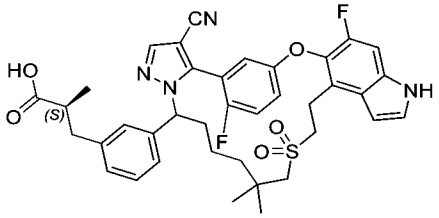
實例150. (2S)-N-環丙基磺醯基-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1203】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加環丙烷磺醯胺(31 mg，0.255 mmol)、三乙胺(0.059 mL，0.426 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(7.8 mg，0.0638 mmol)

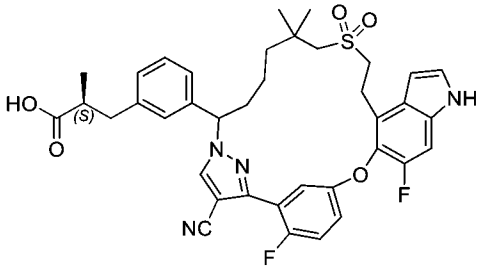
及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.255 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發，且殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(94 mg，0.116 mmol，產率54.67%)。MS (ESI): 808 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.38-1.11 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 1H) ppm。

實例151. (2S)-3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]-2-甲基-丙酸



及

實例152. (2S)-3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



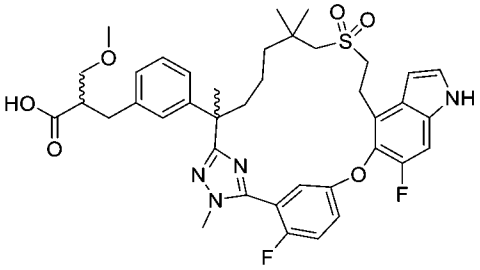
【1204】 將3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯

基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2，2 g，4.58 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物。兩種區域異構物藉由製備型HPLC在步驟F中分離。第一溶析物，非鏡像異構物之混合物命名為化合物151 (15.6 mg)；第二溶析物，非鏡像異構物之混合物命名為化合物152 (25.2 mg)。

化合物151：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 7H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.48-3.21 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.91(m, 3H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.04- 1.91 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.20-0.94 (m, 10H), 0.90-0.78 (m, 1H) ppm。

化合物152：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.21- 7.14 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.94- 1.87 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 8H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例153. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1、2及3



【1205】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物69-19，1.6 g，3.1 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋酯(240 mg)使用手性製備型HPLC在以下條件下進行手性分離(如實例6中之相應步驟E中描述)：管柱：Chiralpak IC 50*250 mm, 10 μm；柱溫：38℃；移動相：己烷/乙醇 = 80/20(V/V)；流率：30 mL/min；偵測波長：254 nm；樣品溶液：0.5 mg/mL在移動相中；注入體積：20 mL。使第一溶析物(90 mg，38%)，非鏡像異構物1 (很可能係兩種非鏡像異構物之混合物)進一步水解為化合物153A (77.4 mg，88%)。使第二溶析物(45 mg，19%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物153B (40 mg，90%)。使第三溶析物(45 mg，19%)，鏡像異構物3進一步水解為化合物153C (40 mg，90%)，如實例6之相應步驟F中描述。

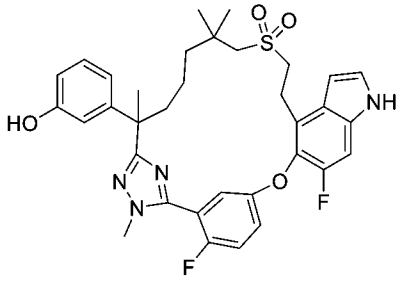
化合物153A：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物153B：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H),

7.23-7.13 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物153C：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

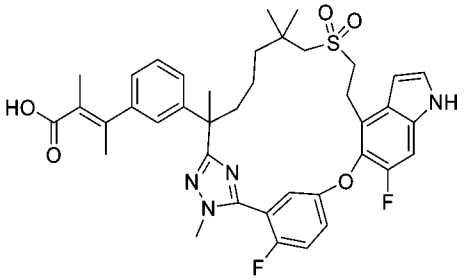
實例154. 3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



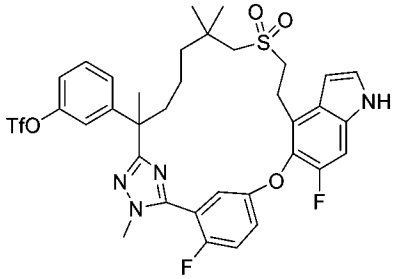
【1206】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-20，6.5 g，13.2 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(2.2 g)。MS (ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 4H), 3.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.14-2.07 (m,

1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例155. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸



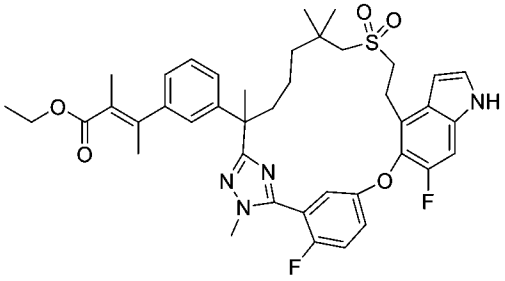
三氟甲磺酸[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]酯



【1207】 步驟A：向實例154 (2 g，13.9 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(5 mL，27.8 mmol)及三氟甲磺酸酐(2.3 mL，21 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(20 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.4 g，53%)。MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

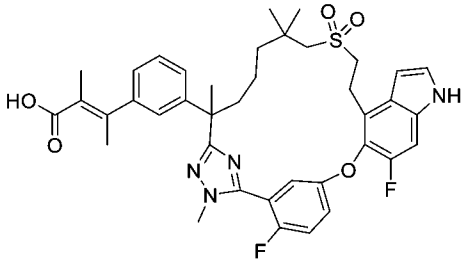
(E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸乙酯



【1208】 步驟B：向步驟A產物(1.2 g，1.6 mmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丁-2-烯酸乙酯(中間物126，0.6 g，2.3 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.25 g，0.32 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌5小時。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(730 mg，73%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法034)。

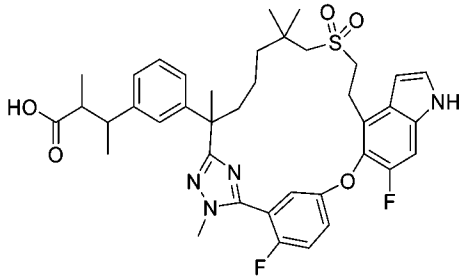
化合物155. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸



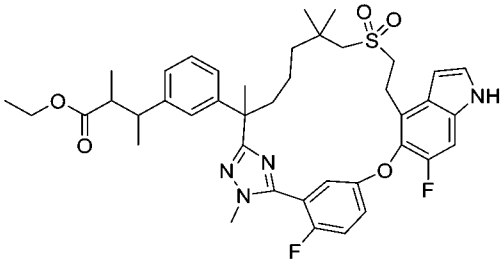
【1209】 步驟C：向步驟B產物(50 mg，0.07 mmol)在甲醇(0.6 mL)、水(0.2 mL)及四氫呋喃(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8.4 mg，0.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固

體之標題化合物(35 mg，產率：73%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (m, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.051 (s, 3H), 1.055(s, 3H) ppm。

實例156. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



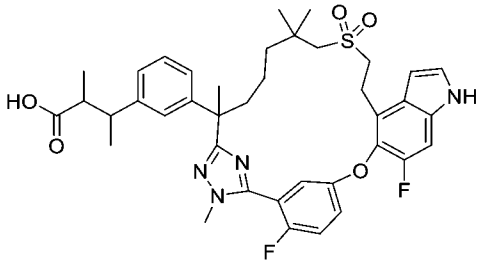
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸乙酯



【1210】 步驟A：向實例155之步驟B產物(360 mg，0.483 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，100 mg)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(10 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(315 mg，產率：88%)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$，

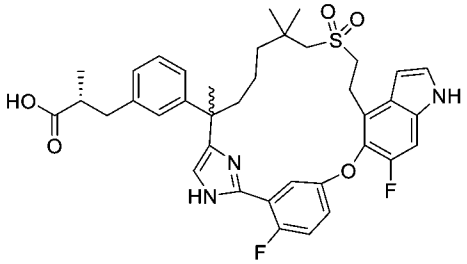
滯留時間：2.11分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。

化合物156：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



【1211】 步驟B：向步驟B產物(15 mg，0.02 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 3/1/1，1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(4.2 mg，0.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(7 mg，48%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.80 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 9H) ppm。

實例157. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



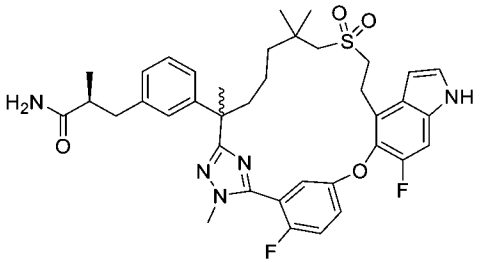
【1212】 將(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14)更換為(2R)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-15，22 g，28.5 mmol)，使用針對實例129描述之反應順序程序(步驟A至C)製備標題化合物。相應之SFC手性分離條件如下：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.5分鐘；樣品溶液：1400 mg甲酯溶解在65 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (490 mg，35%)進一步水解為化合物157A (476.6 mg，99%)；使第二溶析物，鏡像異構物2 (500 mg，36%)進一步水解為化合物157B (480.7 mg，98%)。

化合物157A：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e.% = 99.4% (手性HPLC方法：管柱：(R,R) Whelk-O1 4.6*100 mm 3.5 μm；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7 M在甲醇中)作為添加劑]；注入體積：5.00 uL；通道名稱：PDA Ch2 254 nm @ 4.8 nm；運行時間：3.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。滯留時間

= 1.730分鐘，99.7% (254 nm))。

化合物157B：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e. % = 99.4% (滯留時間：1.49分鐘；方法與化合物157A相同)

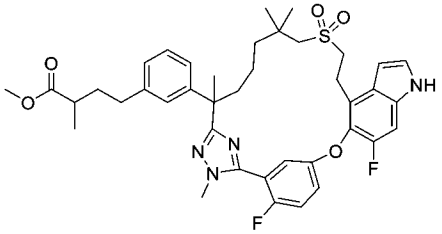
實例158. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



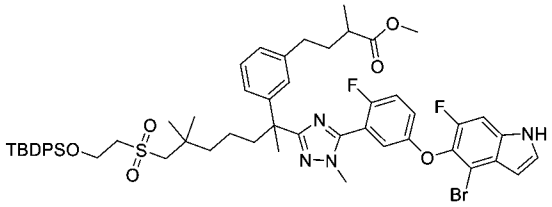
【1213】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.14 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(38 mg，0.709 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(33 mg，0.170 mmol)及1-羥基苯并三唑(23 mg，0.170 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.049 mL，0.284 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(60 mg，60%)。MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H),

7.23-7.11 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 10H) ppm。

實例159. 4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸甲酯



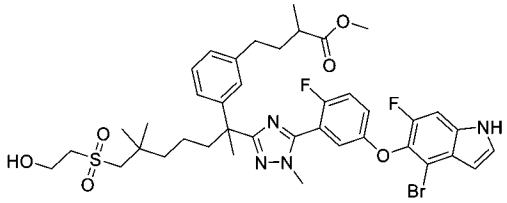
4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【1214】 步驟A：向4-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物129，5.0 g，6.78 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，4.27 g，8.14 mmol)在吡啶(40 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(3.26 g，27.1 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，倒入100 mL水中，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用1 N鹽酸、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.0 g，

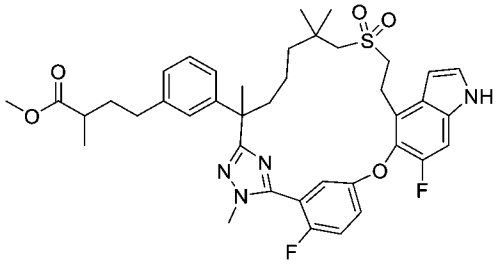
69%)。MS (ESI): 1067, 1069 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.73分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法033)。

4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【1215】 步驟B：向步驟A產物(5.0 g，4.68 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四*正*丁基氟化銨(1.0 M在四氫呋喃中，18.7 mL，18.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-85%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(3.2 g，93%)。MS (ESI): 829, 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法003)。

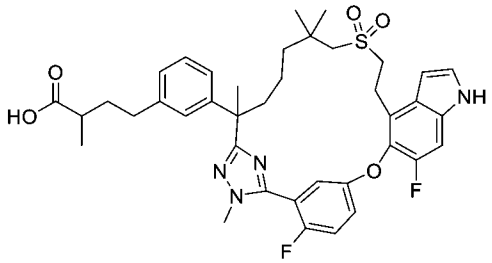
化合物159：4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸甲酯



【1216】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-

二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯(此實例之步驟B產物，3.2 g，3.86 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D)製備標題化合物(1.8 g)。MS (ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 10H)。

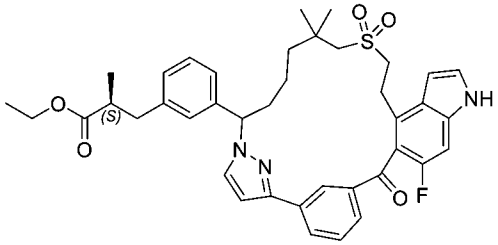
實例160. 4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



【1217】 向實例159 (100 mg，0.136 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(114 mg，2.73 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(80 mg，80%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.17-

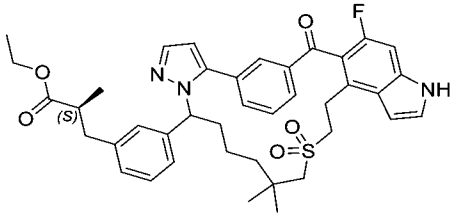
2.11 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 10H) ppm。

實例161. (2S)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



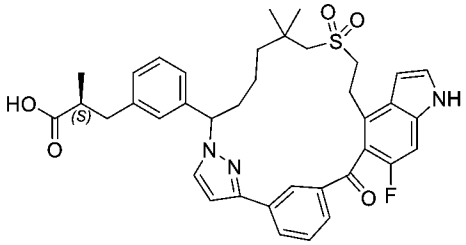
及

實例162. (2S)-3-[3-(23-氟-11,11-二甲基-13,13,25-三側氧基-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



及

實例163. (2S)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1218】 將3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯

基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130，1.2 g，2.13 mmol)且將3-(3-(6-甲氧基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(6-甲氧基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2，0.99 g，2.13 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物(改變了反應次序)。新反應次序係：第一步驟：使用實例22之步驟B (硫醇加成)條件；第二步驟：實例22之步驟E (硫醚氧化)條件；第三步驟：實例22之步驟C (四氫吡喃脫保護)條件；第四步驟：實例22之步驟D (大環化)條件；第五步驟：使用實例22之步驟F (水解)條件。兩種區域異構物，化合物161 (11 mg，第一溶析物)、化合物162 (13 mg，第二溶析物)在第四步驟(實例22之步驟D條件)藉由製備型HPLC分離。使化合物161 (98 mg)進一步水解為化合物163 (7.5 mg，8%)，如實例22之步驟F中描述。

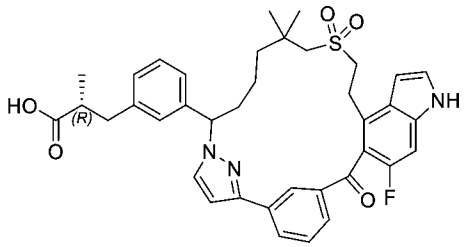
化合物161：MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 9H), 0.90 (s, 3H) ppm。

化合物162：MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.05-

3.98 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.18-1.14 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 3H), 1.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm。

化合物163：MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.17 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.29-3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

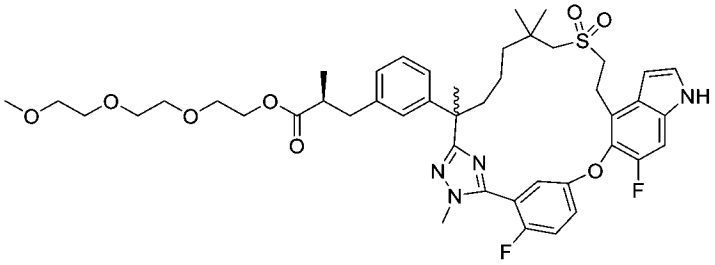
實例164. (2R)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1219】 將(2S)-3-(3-(6-疏基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2)更換為(2R)-3-(3-(6-疏基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-3，1.1 g，2.52 mmol)，使用針對實例163描述之反應程序順序(第一步驟至第五步驟)製備呈淺黃色固體之標題化合物(19.7 mg)。MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.72-

6.69 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.33-3.01 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.13(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

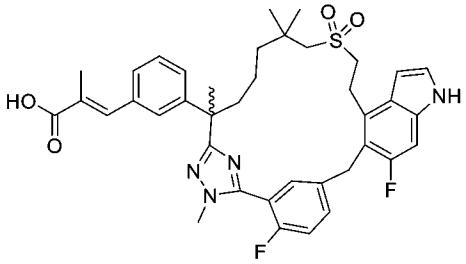
實例165. (2S)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酯之非鏡像異構物1



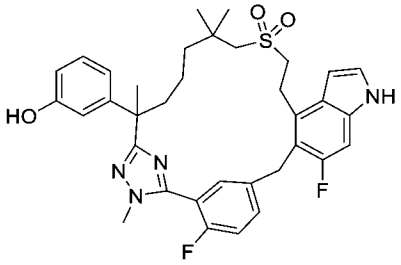
【1220】 向(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1 (實例7，100 mg，0.142 mmol)在二氯甲烷(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(30 mg，0.156 mmol)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(35 mg，0.21 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(1.7 mg，0.0142 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(58 mg，47%)。MS (ESI): 851 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.0分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.98-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.1Hz, 3H), 3.60-3.53 (m, 8H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.87-

2.76 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.67-1.50 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 3H),1.04-0.90 (m, 9H) ppm。

實例166. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2

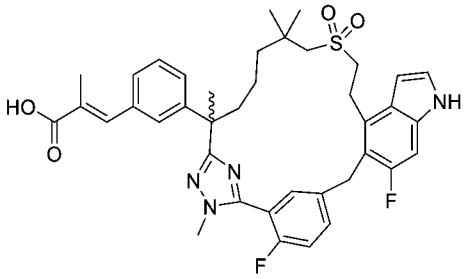


3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



【1221】 步驟A：將實例6之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-20，1.08 g，2.2 mmol)且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-8，1.2 g，2.2 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(0.25 g)。MS (ESI): 633 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法009)。

化合物166A及166B：(E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2



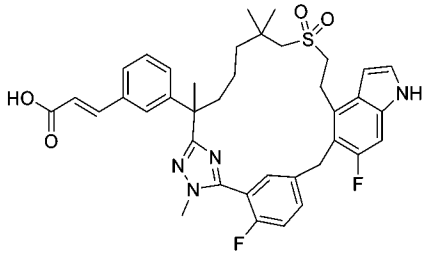
【1222】 步驟B：將實例155之步驟A中之實例154更換為此實例之步驟A產物(420 mg，0.66 mmol)，且將實例155之步驟B中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(中間物126)更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(77 mg，0.32 mmol)，使用針對實例155描述之反應順序程序(步驟A至C)製備標題化合物。自實例155之相應步驟B獲得之外消旋乙酯混合物(135 mg)進行以下手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.8分鐘；樣品溶液：135 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (58 mg，46%)進一步水解為化合物166A (35.3 mg，63%，白色固體)。使第二溶析物，鏡像異構物2 (57 mg，46%)進一步水解為化合物166B (40.1 mg，73%，白色固體)，如實例155之步驟C中描述。

化合物166A：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 10.7, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.68-1.63 (m,

1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

化合物166B：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 10.7, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 1.7, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

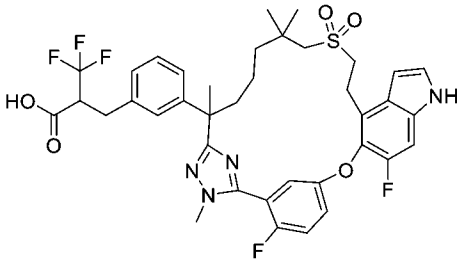
實例167. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸



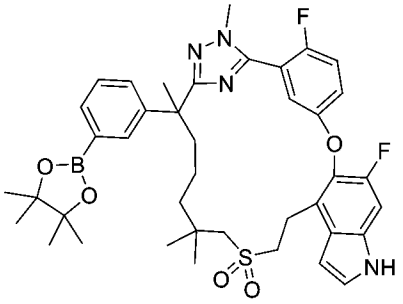
【1223】 將步驟B中之(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯更換為(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(51 mg，0.225 mmol)，使用針對實例166A及166B描述之反應程序順序(步驟A及B)製備呈外消旋混合物之標題化合物(34.5 mg)。MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

實例168. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-

硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3,3-三氟-丙酸



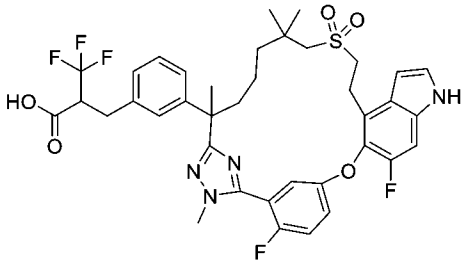
22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1224】 步驟A：向三氟甲磺酸[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]酯(實例155之步驟A產物，1.00 g，1.30 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加乙酸鉀(0.38 g，3.91 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(0.40 g，1.56 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(ii)二氯甲烷錯合物(0.11 g，0.130 mmol)。將混合物用氬氣吹掃，且在105°C下攪拌5小時，然後冷卻至室溫，用水(80 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.70 g，72.08%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法034)。

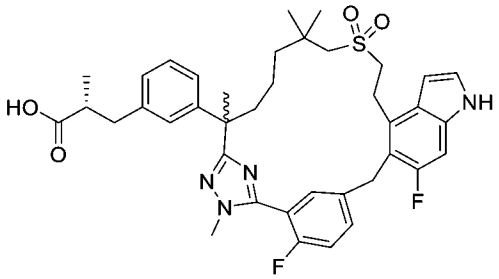
化合物168：2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-

12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3,3-三氟-丙酸



【1225】 步驟B：向步驟A產物(100 mg，0.134 mmol)在2-甲基-2-丁醇(5 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加六氟銻酸銀(4.6 mg，0.0134 mmol)、氧化銀(I) (31 mg，0.134 mmol)及2-(三氟甲基)丙-2-烯酸(28 mg，0.201 mmol)、雙-[(五甲基環戊二烯基)二氯-銠] (8.3 mg，0.0134 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在90℃下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(20 mg，20%)。LC-MS: MS (ESI): 759 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.24-7.09 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 7H) ppm。

實例169. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



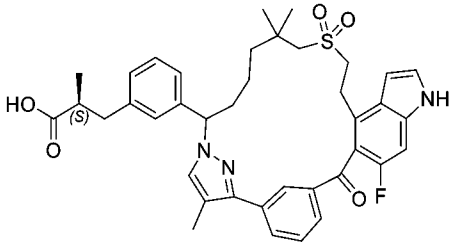
【1226】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-8，0.99 g，1.9 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(270 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.5分鐘；樣品溶液：270 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (116 mg，43%)進一步水解為化合物169A (87.7 mg，77%，白色固體)；使第二溶析物，鏡像異構物2 (123 mg，46%)進一步水解為化合物169B (99.9 mg，82%，白色固體)，如實例6中之相應步驟F及G中描述。

化合物169A：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 7H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

化合物169B：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H),

6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 7H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

實例170. (2S)-3-[3-(22-氟-3,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

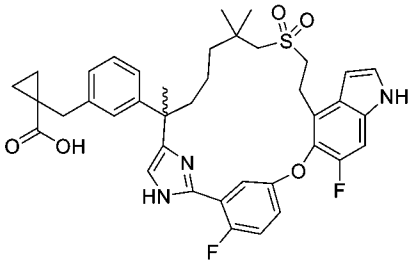


【1227】 將(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130)更換為(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130-1，1.10 g，2.60 mmol)，使用針對化合物163描述之反應程序順序(從第一步驟至第五步驟)製備標題化合物(10 mg)。

化合物170：MS (ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 5H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 4H) ppm。

實例171. 1-[[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物1及2



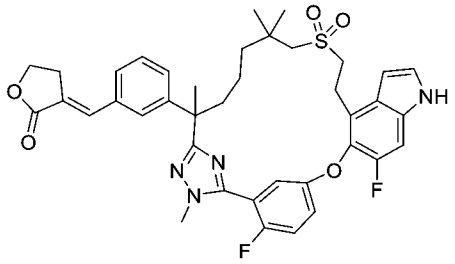
【1228】 將步驟A中之(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14)更換為1-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物17-16，3.2 g，4.08 mmol)，使用針對實例129描述之反應程序順序(步驟A至C)製備標題化合物。外消旋甲酯(570 mg)不可分離。相反，外消旋酸(550 mg)在酯水解之後在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 40/60；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6分鐘；樣品溶液：550 mg溶解在40 mL甲醇中；注入體積：2 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物171A (170 mg，31%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物171B (160 mg，29%)。

化合物171A：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.39-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.74-0.71 (m, 2H) ppm。手性純度：e.e. % = 100% (手性HPLC方法資訊：AS-H 40%甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)作為添加劑]；流率：4 mL/min；溫度：40°C；背壓：

120 bar；滯留時間 = 0.85分鐘)。

化合物171B：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (s, 2H),), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 2H) ppm。手性純度：ee% = 98.9% (滯留時間：2.29分鐘)。

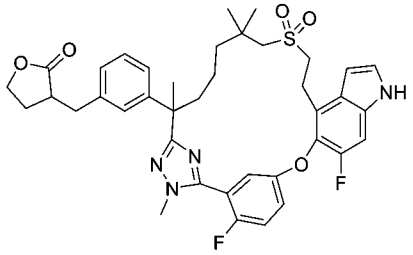
實例172. (3*E*)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]四氫呋喃-2-酮



【1229】 在室溫下向22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物(實例168之步驟A產物，100 mg，0.134 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(37 mg，0.269 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(11 mg，0.0134 mmol)、三氟甲磺酸(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲酯(99 mg，0.403 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在100°C下攪拌5小時，冷卻至室溫，且用水(20 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(16 mg，17%)。MS (ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$，

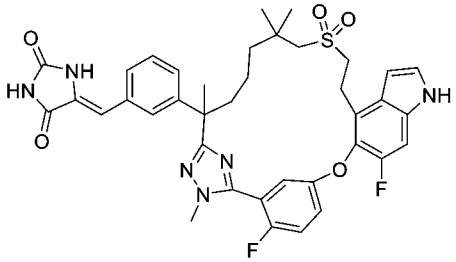
滯留時間：1.95分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例173. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]四氫呋喃-2-酮

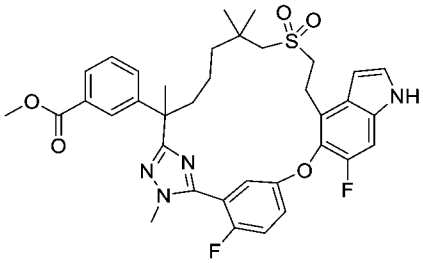


【1230】 向(3E)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]四氫呋喃-2-酮(實例172，14 mg，0.0196 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(濕，10%，5 mg)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌2小時，然後冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由*製備型HPLC*純化，得到呈固體之標題化合物(4.0 mg，29%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例174. (5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮

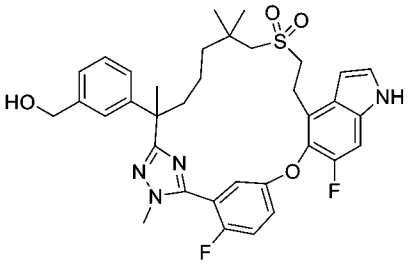


3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲酸甲酯



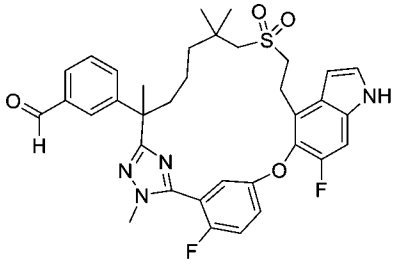
【1231】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯(中間物69-21，1.34 g，2.8 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈外消旋混合物之標題化合物(510 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲醇



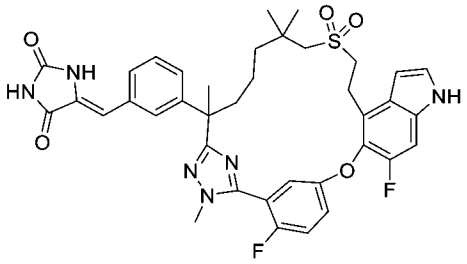
【1232】 步驟B：向步驟A產物(430 mg，0.64 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(1.3 mL，2.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用甲醇(15 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(400 mg，97%)。MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法027)。

3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛



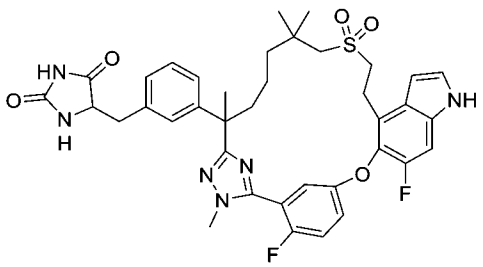
【1233】 步驟C：向步驟B產物(395 mg，0.61 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(IV) (1.06 g，12.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(387 mg，96%)。MS (ESI): 647 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法027)。

化合物174：(5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1234】 步驟D：將乙內醯脲(23 mg，0.23 mmol)在水(2.0 mL)中之溶液在70°C下加熱直至完全溶解，然後用飽和碳酸氫鈉將pH調節至約7.0，然後添加2-胺基乙-1-醇(18.1 mg，0.3 mmol)。向上述攪拌且加熱(90°C)之混合物中滴加來自步驟C之產物(97 mg，0.15 mmol)在乙醇(2 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物在100°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(5 g矽膠管柱，用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(30 mg，27%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.29 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 7H) ppm。

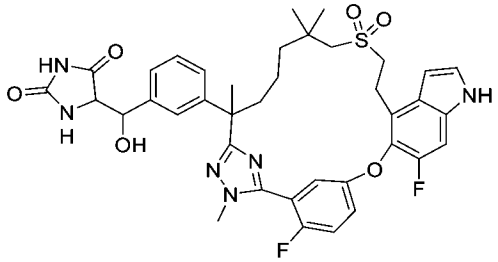
實例175. 5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1235】 向(5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧

雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮(實例174)(21.8 mg，0.03 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕，5 mg)。將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(6.0 mg，27%)。MS (ESI): 731 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 3H), 1.07-0.99 (m, 7H) ppm。

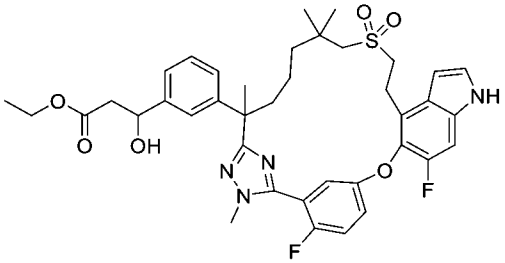
實例176. 5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-羥基-甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1236】 向3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，194 mg，0.3 mmol)在甲醇(1.2 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加乙內醯脲(45 mg，0.45 mmol)、三甲胺(88 mg，0.45 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌24小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(47 mg，

20%)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.18 (m, 8H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 5.09-4.91 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.30-2.67 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 7H) ppm。(呈非鏡像異構物混合物)。

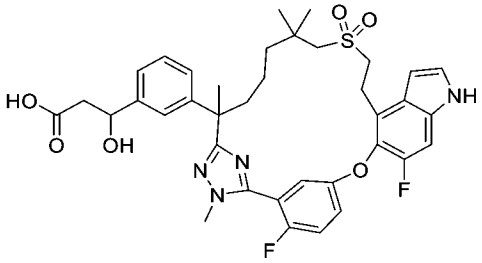
實例177. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸乙酯



【1237】 向乙酸乙酯(97 mg，1.1 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (0.5 mL，1.0 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後用3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，0.32 g，0.5 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌6小時。將溶液用水淬滅，用2 N鹽酸調節pH至5~6，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(25 g矽膠管柱，用含0~95%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(175 mg，47%)。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.85 (d,

J = 1.6 Hz, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 4H), 1.05-1.00 (m, 7H) ppm (非鏡像異構物之混合物)。

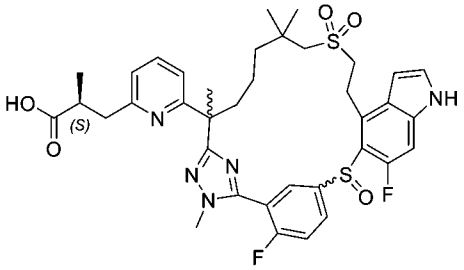
實例178. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸



【1238】 向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸乙酯(實例177，44 mg，0.06 mmol)在甲醇(0.6 mL)及四氫呋喃(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中，0.6 mL)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(20 mg，46%)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.58分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.26 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 7H) ppm。(非鏡像異構物之混合物)

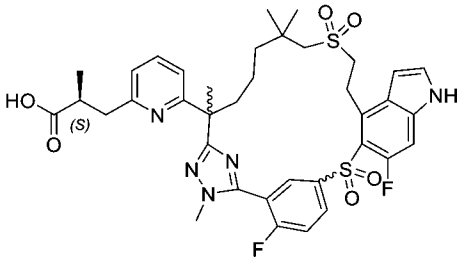
實例179. (2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-

12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4

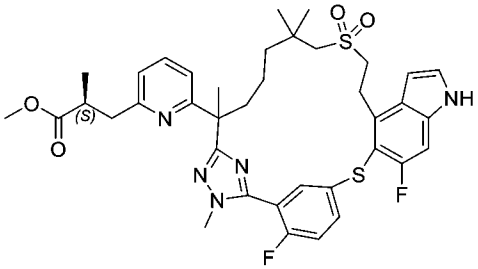


及

實 例180. (2S)-3-[6-(22,28-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12,24,24-四 側 氧 基-12λ6,24λ6-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸(各自兩種非鏡像異構物之混合物)之非鏡像異構物1、2



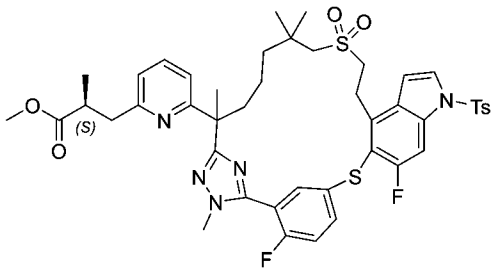
(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1239】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-

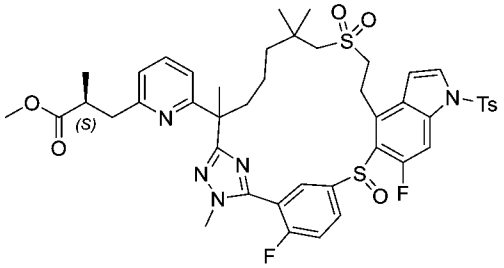
甲基丙酸甲酯 (中間物107-2，1.3 g，2.67 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，1.7 g，3.2 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(528 mg)。MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法021)。

(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯

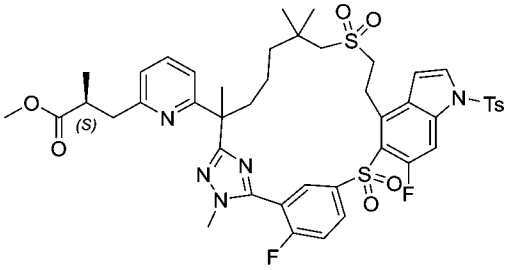


【1240】 步驟B：向步驟A產物(528 mg，0.7 mmol)在乙腈(10 mL)中之溶液中添加1-(對甲苯基磺醯基)咪唑(191.4 mg，0.86 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯(109.2 mg，152.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(520 mg，85%)。MS (ESI): 890 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：81% (214 nm) (LC-MS方法011)。

第一溶析物：rac-(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



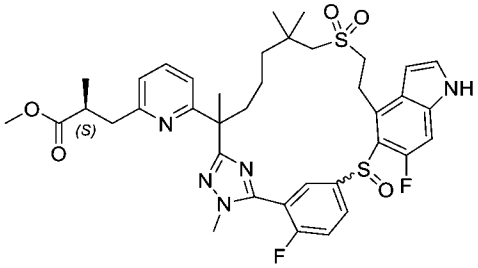
及第二溶析物：(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1241】 步驟C：向步驟B產物(520 mg，0.58 mmol)在甲醇(10 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(722 mg)在過氧化氫(30%在水中，3.6 mL)中之溶液。將反應在0°C下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化。獲得呈固體之第一溶析物(300 mg，57%)。MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法021)。

獲得亦呈固體之第二溶析物(104 mg，19%)，即過氧化產物。MS (ESI): 922 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法021)。

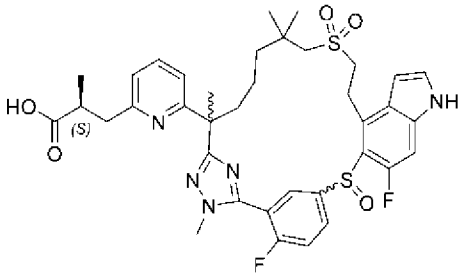
(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(來自步驟C產物之第一溶析物)



【1242】 步驟D：向步驟C產物之第一溶析物(300 mg，0.33 mmol)在甲醇(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(91.5 mg，0.66 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到兩種溶析物，即標題化合物之兩對非鏡像異構物混合物。第一峰，非鏡像異構物A係呈固體之第一對非鏡像異構物混合物(124 mg，50%)。MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.69分鐘，純度：96% (254 nm)。(LC-MS方法021)。

第二峰，非鏡像異構物B係呈固體之第二對非鏡像異構物混合物(74 mg，30%)。MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法021)。

化合物179A及179B：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2 (來自步驟D產物之非鏡像異構物混合物A)



非鏡像異構物1
非鏡像異構物2

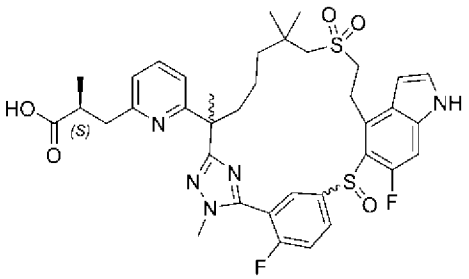
【1243】 步驟E：步驟D產物之非鏡像異構物混合物A (124 mg，0.165 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250

mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.3分鐘；樣品溶液：124 mg溶解在18 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.5 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (50 mg，40%，白色固體)進一步水解(同時脫保護)為實例化合物179A (29.3 mg，60%，白色固體)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物2 (48 mg，39%，白色固體)進一步水解(同時脫保護)為化合物179B (25.3 mg，54%，白色固體)。

化合物179A，非鏡像異構物1：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38-7.90 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.18-3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.29-0.91 (m, 11H) ppm。

化合物179B，非鏡像異構物2：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-7.93 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.22-4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.17-2.94 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.42 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.29-0.96 (m, 11H) ppm。

化合物179C及179D：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物3及4 (來自步驟D產物之非鏡像異構物混合物B)



非鏡像異構物3
非鏡像異構物4

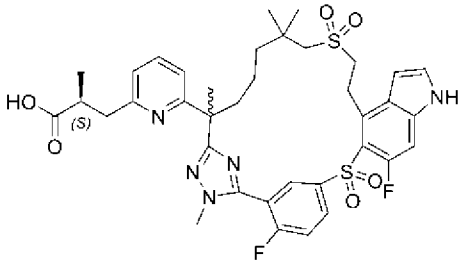
【1244】 步驟F：步驟D產物之非鏡像異構物混合物B (74 mg，0.098 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.5%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.73分鐘；樣品溶液：74 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物3 (25 mg，34%)進一步水解(同時脫保護)為化合物179C (20.9 mg，84%，白色固體)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物4 (31 mg，42%)進一步水解(同時脫保護)為化合物179D (26 mg，85%，白色固體)。

化合物179C，非鏡像異構物3：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 5H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物179D，非鏡像異構物4：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H),

3.93-3.83 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 5H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物180A及180B：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



非鏡像異構物1
非鏡像異構物2

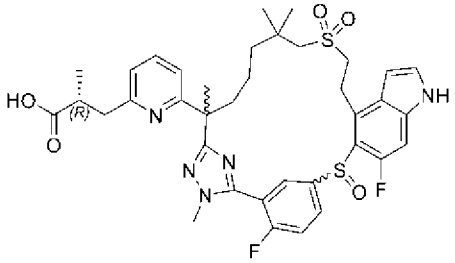
【1245】 步驟G：步驟C產物之第二溶析物(124 mg，0.165 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-200 (Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 45/55；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (35 mg，34%)進一步水解且同時脫保護為化合物180A (11 mg，38%)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物2進一步水解且同時脫保護為呈白色固體之180B (30 mg，29%)。

化合物180A，非鏡像異構物1：MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73

(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 8H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

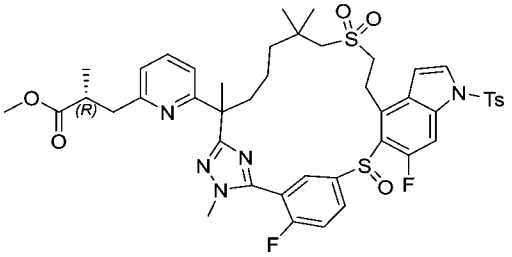
化合物180B，非鏡像異構物2：MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 8H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

實例181. (2R)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4



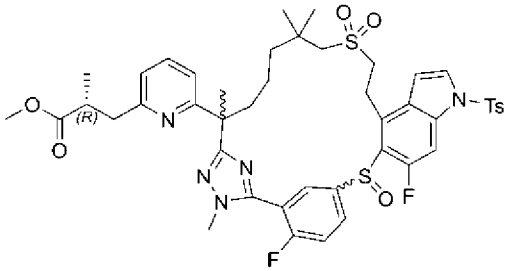
非鏡像異構物1；非鏡像異構物2；
非鏡像異構物3；非鏡像異構物4。

(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



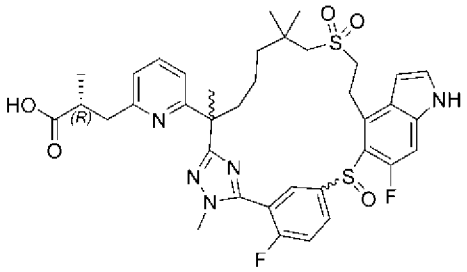
【1246】 步驟A：將(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯 (中間物107-2)更換為(2R)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-3，580 mg，1.19 mmol)，使用如在實例179A及179B中描述之反應程序順序(步驟A至C)製備標題化合物(200 mg)。MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法021)。

(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物A (1及2之混合物)



第一溶析物：非鏡像異構物1及2

以及化合物181C及181D：(2R)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物3及4



第二溶析物：非鏡像異構物3
第三溶析物：非鏡像異構物4

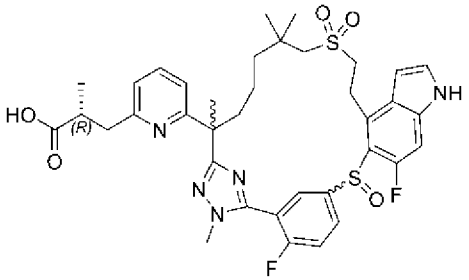
【1247】 步驟B：步驟A產物在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7 M氨在甲醇中)作為添加劑) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.0 mL。四種非鏡像異構物經分離為三種不同之溶析物。第一溶析物，非鏡像異構物1及2之混合物命名為非鏡像異構物A (80 mg，40%)。第二溶析物，非鏡像異構物3 (33 mg，16%)進一步水解且同時脫保護為化合物181C。第三溶析物，非鏡像異構物4 (30 mg，15%)進一步水解且同時脫保護為化合物181D。

非鏡像異構物A：MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。手性HPLC：100%。

化合物181C，非鏡像異構物3：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67-7.80 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22-3.47 (m, 6H), 3.18-2.97 (m, 4H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.77-1.49(m, 5H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 11H) ppm。手性HPLC：100% (手性HPLC方法：管柱：IG-3, 4.6*100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(1%氨(7 M氨在甲醇中)作為添加劑)；運行時間：6分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi。滯留時間：2.93分鐘)。

化合物181D，非鏡像異構物4：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.20-7.80 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.99-3.79 (m, 4H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 4H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H), 1.29-0.96 (m, 11H) ppm。手性HPLC：99.8% (與化合物181C相同之手性方法，滯留時間：2.26)。

化合物181A及181B：(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



第一級分來自非鏡像異構物A：非鏡像異構物1
第二級分來自非鏡像異構物A：非鏡像異構物2

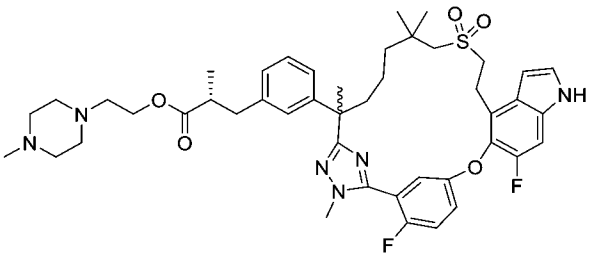
【1248】 步驟C：向步驟B產物之非鏡像異構物A (80 mg，0.09 mmol)在四氫呋喃/水(6 mL/2 mL/)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(19 mg，0.44 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用1 N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC純化，得到兩個級分。第一級分，鏡像異構物1命名為化合物181A (18 mg，27%，白色固體)。第二級分，鏡像異構物2命名為化合物181B (12 mg，19%，白色固體)。

化合物181A：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法027)。手性HPLC：99.7%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.43-7.84 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03

(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22-3.69 (m, 4H), 3.65-3.37 (m, 2H), 3.18-2.89 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.87-1.52(m, 5H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.29-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物181B：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.50分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。手性HPLC：99.5%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.77 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.75-3.63(m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.16-2.90 (m, 4H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.30-1.00 (m, 11H) ppm。

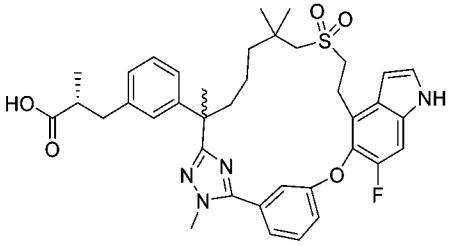
實例182. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酯之非鏡像異構物1



【1249】 向(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (實例6之非鏡像異構物1，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙-1-醇((37 mg，0.255 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(45 mg，0.234 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.6 mg，0.0213 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由

矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(84 mg，47.50%)。MS (ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.7Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.24-3.09 (m, 4H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.43 (m, 5H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.05-0.95 (m, 9H) ppm。

實例183. (2R)-3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸**之非鏡像異構物1及2**



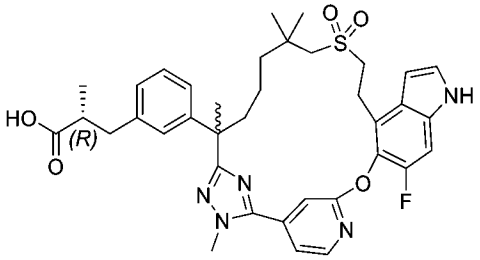
【1250】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-9，0.80 g，1.86 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。自實例6之相應步驟D獲得之外消旋甲酯(141 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7 N氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.0分鐘；樣品溶液：141 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.0 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (58 mg，41%)進一步水解為化合物183A (40 mg，

69%)。使第二溶析物，非鏡像異構物2 (48 mg，33%)進一步水解為化合物183B (35 mg，73%)，如實例6之相應步驟F及G中描述。

化合物183A：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物183B：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

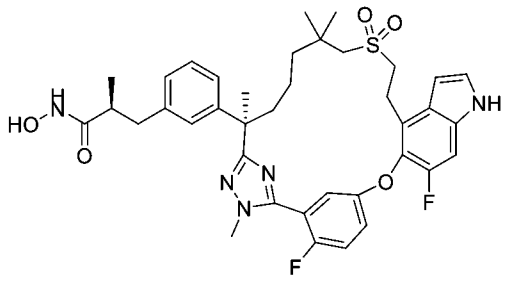
實例184. (2R)-3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,26,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



【1251】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代碳醯

亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物133，0.46 g，0.90 mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物69-23，0.33 g，0.689 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D，F)製備標題化合物(11.9 mg)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.10-7.08 (m,1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.58(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 2H), 3.23-3.21(m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.01(s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

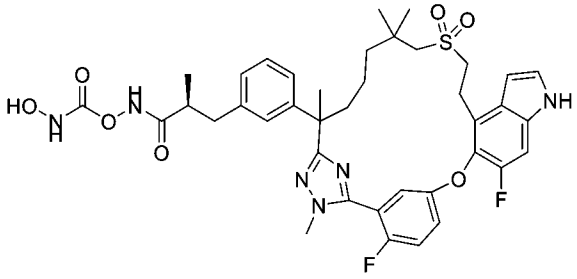
實例185. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙烷羥胺酸之非鏡像異構物1



【1252】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(**實例7A**，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌

溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(23mg，0.142mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)處理。將混合物攪拌2天，然後用水(5.0 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(20 mg，39.36%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.36 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.31-3.09 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

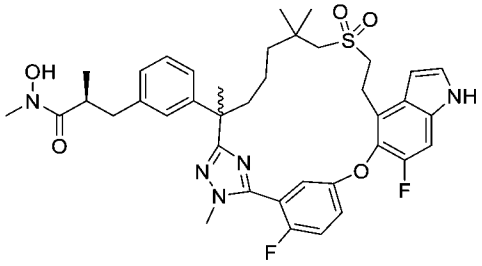
實例186. [[(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯基]胺基] N-羥基胺基甲酸酯之非鏡像異構物1



【1253】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(**實例7**，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(23mg，0.142mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，然後再添加N,N'-羰基二

咪唑(23 mg，0.142 mmol)及羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)。將混合物在40℃下攪拌1小時，然後用水(5.0 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(12 mg，22%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.35(s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.32-3.10 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.02-0.90 (m, 10H) ppm。

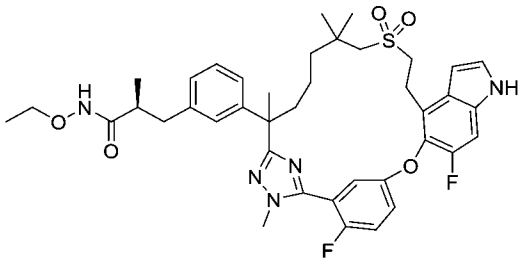
實例187. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-羥基-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1254】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(實例7A，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(35mg，0.213mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用N-甲基羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.142 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，然後用水(5.0 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉

乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，29%)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 5H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 5 H), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 11H) ppm。

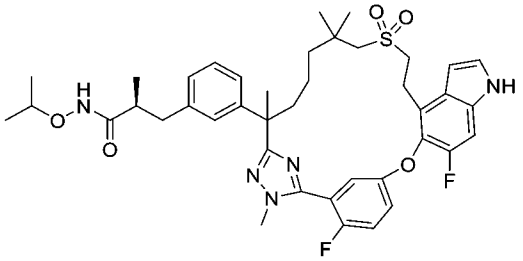
實例188. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-乙氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1255】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (50 mg，0.071 mmol) (實例7，非鏡像異構物1)在二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基苯并三唑(24 mg，0.18 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(34 mg，0.18 mmol)、O-乙基羥胺鹽酸鹽(14 mg，0.14 mmol)及三乙胺(40 μL，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(24 mg，45%)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS

方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07-0.96 (m, 10H) ppm。

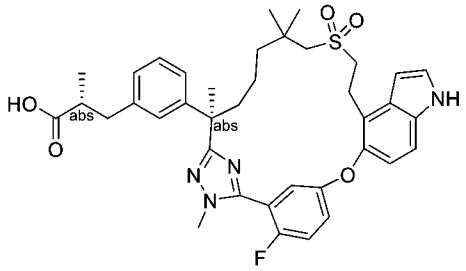
實例189. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-異丙氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1256】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1 (實例7A，非鏡像異構物1，50 mg，0.071 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基苯并三唑(19 mg，0.142 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(27 mg，0.14 mmol)、O-異丙基羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.11 mmol)及三乙胺(30 μL，0.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(24 mg，45%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.2

Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.42 -3.34 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.18 -2.08 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.96 (m, 10H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

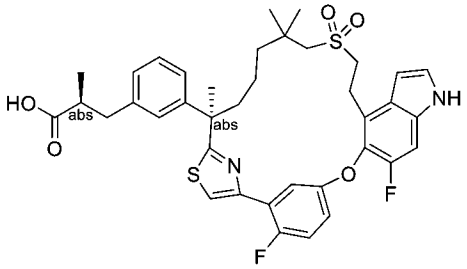
實例190. (2R)-3-[3-[(6R)-28-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1257】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，511 mg，1.05 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-12，500 mg，1.05 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備標題化合物(白色固體，49 mg)。MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H),

2.64-2.49 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

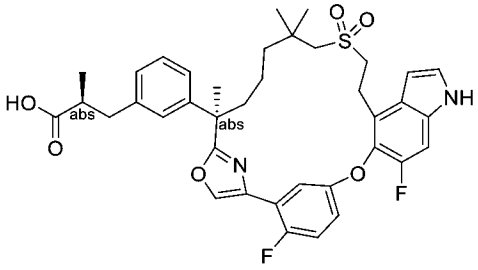
實例191. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-4,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



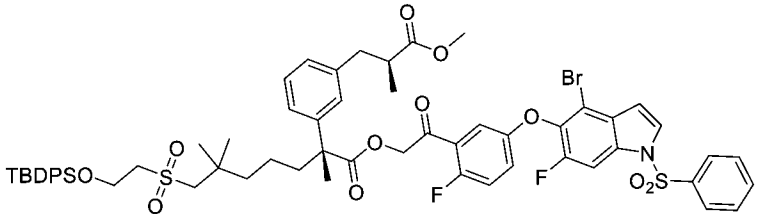
【1258】 將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12)更換為(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-硫酮庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物139，496 mg，0.7 mmol)，且將步驟A中之3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-4)更換為2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140，491 mg，0.84 mmol)，使用反應程序順序(實例49之步驟A，然後實例6之步驟B、C、D及F)製備呈白色固體之標題化合物(89 mg)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.16分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88-7.85 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 10H) ppm。

實例192. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-4,24-二

氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

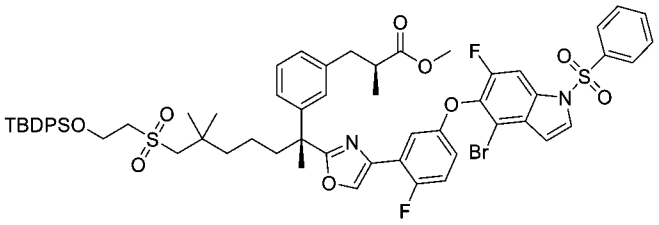


(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸2-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-2-側氧基乙酯



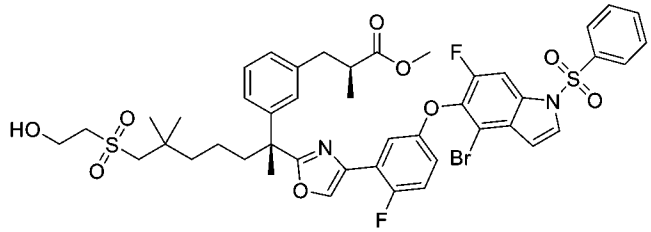
【1259】 步驟A：向(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1，1.81 g，2.6 mmol)及2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140，1.83 g，3.13 mmol)在二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.66 g，7.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(2.34 g，69%)。MS (ESI): 1215, 1217 *m/z* $[M+H_2O]^+$，滯留時間：2.79分鐘，純度：89% (254 nm) (LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1260】 步驟B：向步驟A產物 (2.34 g，1.95 mmol)在乙酸(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(0.45 g，5.85 mmol)。將反應在110°C下攪拌16小時，冷卻至室溫且用水(50 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.95 g，40%)。MS (ESI): 1179, 1181 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.01分鐘，純度：89% (254 nm) (LC-MS方法4)。

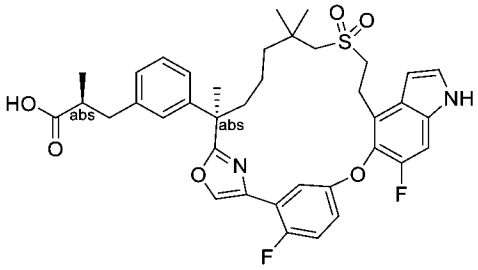
(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1261】 步驟C：向步驟B產物(950 mg，0.80 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(3.2 mL，3.2 mmol))及乙酸(0.18 mL，3.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 35 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(650 mg，81%)。MS (ESI): 941, 943 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.31分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法33)。

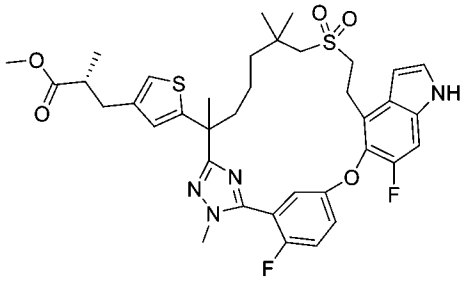
化合物192：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-4,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



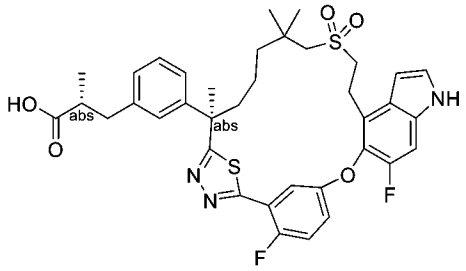
【1262】 步驟D：將實例6之步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟C產物，620 mg，0.66 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟B、C、D及F)製備呈白色固體之標題化合物(69 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.91 (s,1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.22-1.07 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 7H) ppm。

實例193. (2R)-3-[5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-3-噻吩基]-2-甲基-丙酸甲酯

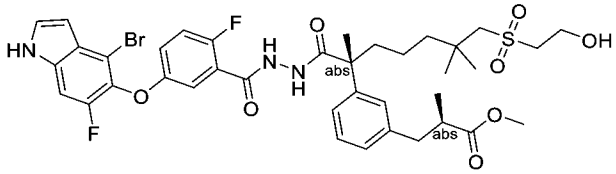


【1263】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-26，64 mg，0.104 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D及步驟F)製備標題化合物(白色固體，50 mg)。MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法4)。

實例194. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6,30-二 硫 雜-3,4,19-三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



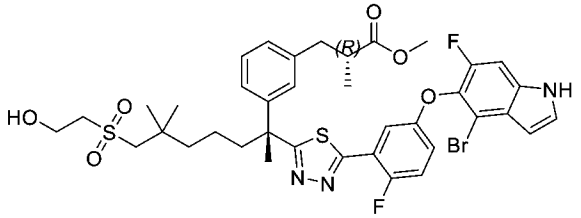
(R)-3-(3-((R)-1-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲醯基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1264】 步驟A：向(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，900 mg，1.91 mmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲酸(704 mg，1.91 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(536 mg，1.91 mmol)及1-甲基咪唑(0.53 mL，6.69 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用0.5 M鹽酸、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-80%乙

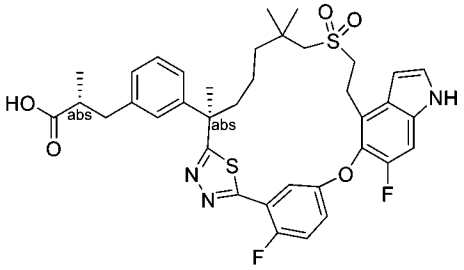
酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(450 mg，29%)。MS (ESI): 820, 822 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘；純度：86% (214 nm) (LC-MS方法4)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1265】 步驟B：向步驟A產物(140 mg，0.171 mmol)在甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(138 mg，0.341 mmol)。將混合物在60°C下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(50 mg，36%)。MS (ESI): 818, 820 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：86% (254 nm) (LC-MS方法4)。

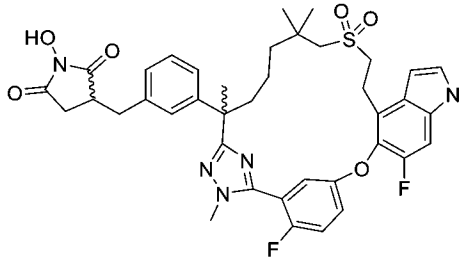
化合物194：(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6,30-二硫雜-3,4,19-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



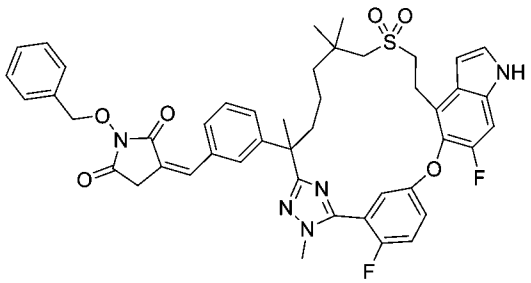
【1266】 將步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(步驟A產物 of 實例6)更換為(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-

二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，50 mg，0.0611 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟B－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(3.2 mg)。MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.21 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

實例195. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



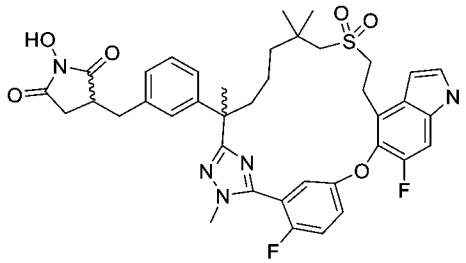
(3Z)-1-苄氧基-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2,5-二酮



【1267】 步驟A：向1-(苄氧基)-3-(三苯基-l5-膦亞基)吡咯啶-2,5-二酮(中間物141，87 mg，0.187 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，120 mg，0.187 mmol)。將混合物加熱至回流1.5小時，然後冷卻至室溫且用水稀釋。將溶液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(140 mg，90%)。MS (ESI): 834 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物195A及195B.3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



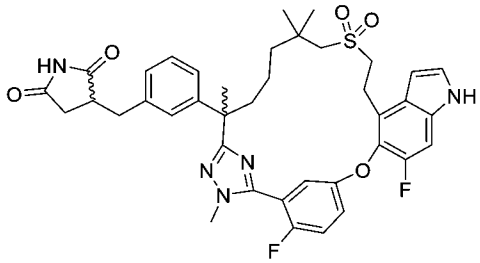
【1268】 步驟B：向步驟A產物(140 mg，0.168 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌16小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之四種非鏡像異構物之混合物(70 mg，源自2個手性中心)。此非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (23 mg)命名為化合物195A。第二溶析物，非鏡像異構物2 (27 mg)命名為化合物195B。

化合物195A：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。

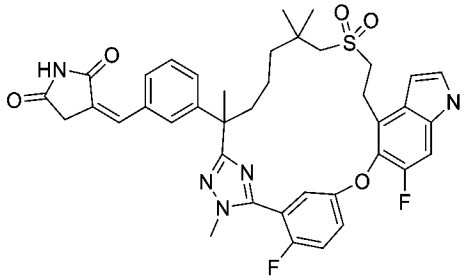
化合物195B：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。

實例196. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



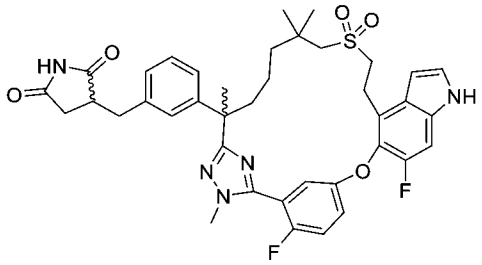
(3Z)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2,5-二酮



【1269】 步驟A：向3-(三苯基-l5-膦亞基)吡咯啶-2,5-二酮(56 mg，0.156 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，100 mg，0.156 mmol，1.0 eq)。將混合物加熱至回流1.5小時，冷卻至室溫且用水(10 mL)稀釋。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物 (80 mg，72%)。MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214

nm) (LC-MS方法4)。

化合物196A及196B：3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



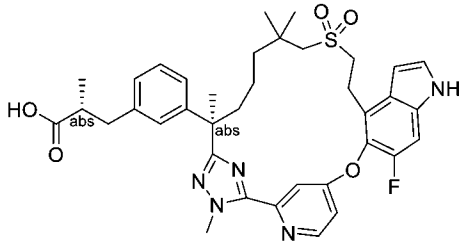
【1270】 步驟B：向步驟A產物(80 mg，0.11 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物之四種非鏡像異構物混合物(71.4 mg，89%)。此混合物使用SFC-150 (Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：68.9 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：0.5 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1 (13.3 mg)命名為化合物196A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (9.2 mg)命名為化合物196B；亦收集到這兩種溶析物之混合物(19.2 mg)，它們沒有很好地分離。

化合物196A：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性分離純度：98.3% (滯留時間：7.03分鐘；手性管柱條件：管柱：AD-H 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 70:30；柱溫：40℃；流率：1 mL/min；儀器：Shimazu；注入體積：10 μL。)

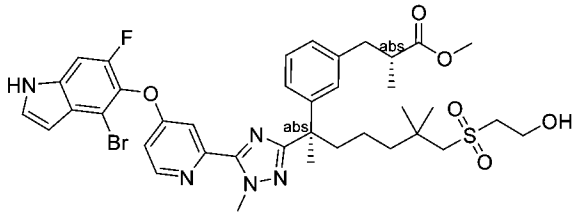
化合物196B：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。手性分離純度：95.5% (滯留時間：9.57分鐘；手性管柱條件：與化合物196A相同。)

實例197. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

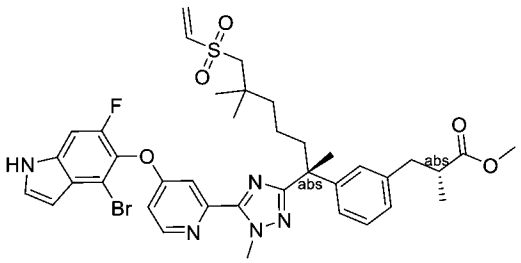


(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



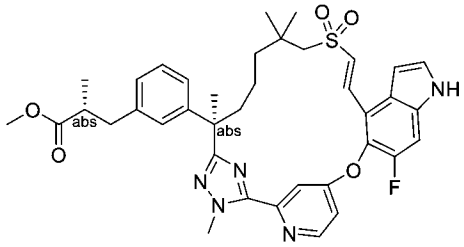
【1271】 步驟A：向4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，530 mg，1.39 mmol)在吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(200 mg，1.66 mmol)及(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，676 mg，1.39 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(20 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈黃色固體之標題化合物(530 mg，48%)。MS (ESI): 798, 800 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(1R)-1-[5-[4-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基]-2-吡啶基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-1,5,5-三甲基-6-乙烯基磺醯基-己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



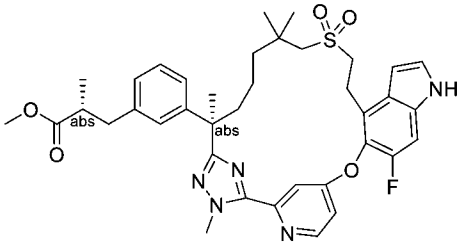
【1272】 步驟B：在0°C下向步驟A產物(220 mg，0.275 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(0.028 mL，0.358 mmol)及三乙胺(0.12 mL，0.826 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈固體之標題化合物(150 mg，70%)。MS (ESI): 780, 782 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(6R,13E)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



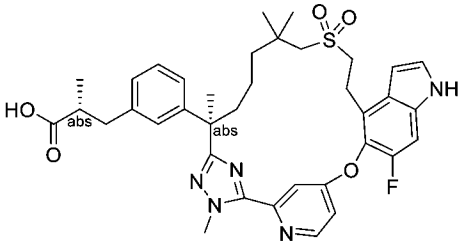
【1273】 步驟C：向步驟B產物(150 mg，0.192 mmol)在甲苯(70 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三乙胺(0.080 mL，0.576 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0)(20 mg，0.0384 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈固體之標題化合物(90 mg，64%)。MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1274】 步驟D：向步驟C產物(90 mg，0.129 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(20 mg，10%，50%濕)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌隔夜，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(80 mg，89%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

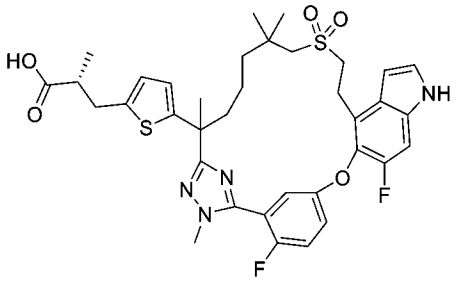
實例197，(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1275】 步驟E：向步驟D產物(80 mg，0.114 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(8.2 mg，0.342 mmol)在水(1 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1N氯化氫將pH調節至5-6。將混合物用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含80%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(55 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99%；滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H),

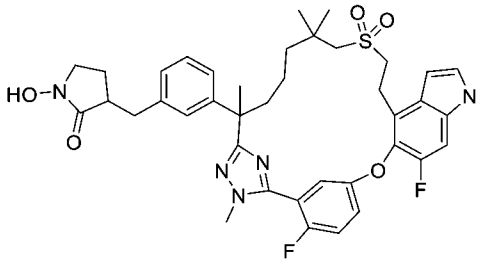
3.20-2.95 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45-0.90 (m, 13H) ppm。

實例198. (2R)-3-[5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-噻吩基]-2-甲基-丙酸

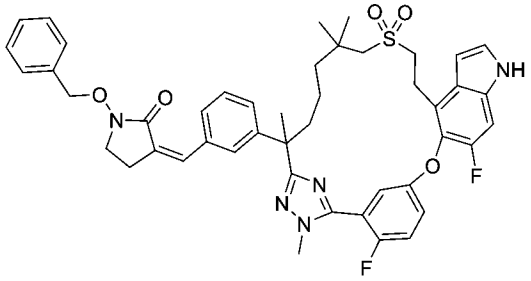


【1276】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-27，700 mg，1.43 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(40 mg)。MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法4)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例199. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2-酮

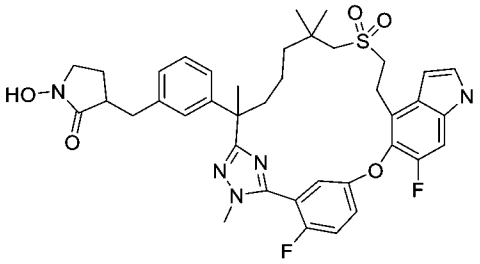


(3Z)-1-苄氧基-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2-酮



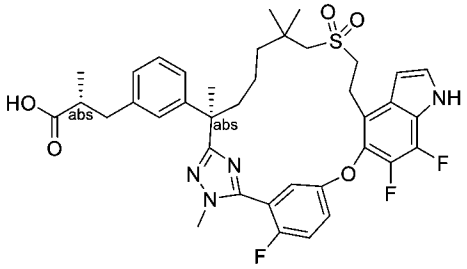
【1277】 步驟A：向(1-(苄氧基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)三苯基溴化鏻(中間物114，124 mg，0.232 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，150 mg，0.232 mmol)及三乙胺(71 mg，0.696 mmol)。將混合物在85°C下加熱4小時，冷卻至室溫，且用水(10 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(160 mg，84%)。MS (ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物199. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2-酮

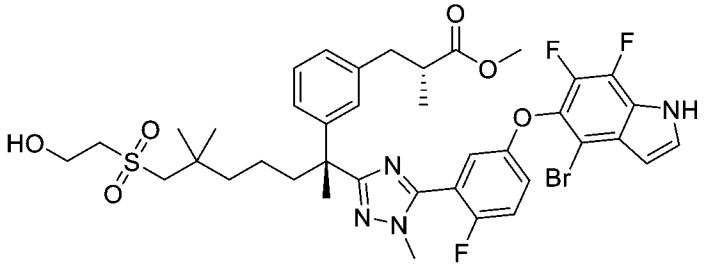


【1278】 步驟B：向步驟A產物(160 mg，0.195 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌16小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(64 mg，45%)。MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4) (4種相等非鏡像異構物之混合物)。

實例200. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



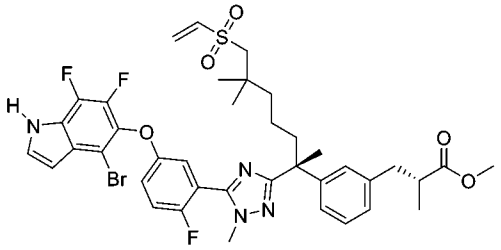
(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1279】 步驟A：向(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，6.60 g，13.6 mmol)

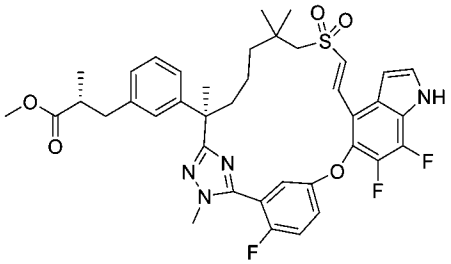
及5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，7.77 g，14.3 mmol)在吡啶(80 mL)中之攪拌溶液中添加 硫酸鎂(6.0 g)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜。將反應混合物用水(400 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(7.00 g，62%)。LC-MS: MS (ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法016)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



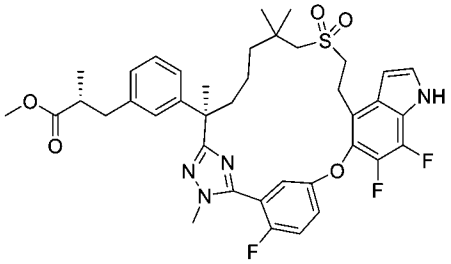
【1280】 步驟B：向來自步驟A之產物(7.00 g，8.40 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(3.5 mL，25.2 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.72 mL，9.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(6.20 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法016)

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1281】 步驟C：在氬氣氛圍下向三乙胺(9.7 mL，69.9 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.07 g，2.10 mmol)在甲苯(600 mL)中之攪拌且加熱(120°C)之溶液中在1.5小時內滴加來自步驟B之產物(5.70 g，6.99 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。將混合物在120°C下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.50 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。

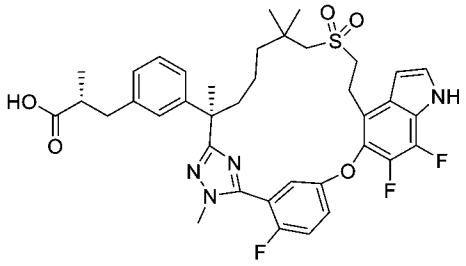
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1282】 步驟D：向來自步驟C之產物(3.80 g，5.17 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，800 mg)。將反應混合物在50°C下在氫氣球下攪拌4小時。將催化劑藉由過濾移除，且將固體用乙醇(30 mL x 3)洗滌。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(3.70 g，97%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法004)。

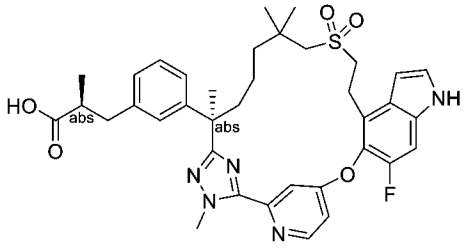
化合物200：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二

側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1283】 步驟E：向來自步驟D之產物(3.70 g，5.02 mmol)在四氫呋喃(10 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(421 mg，10.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-40%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.34 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 10H) ppm。

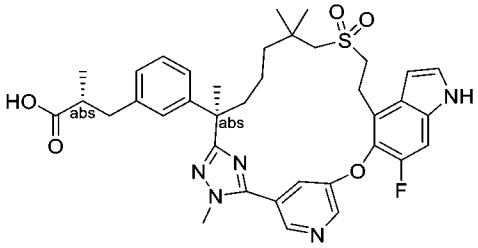
實例201. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1284】 將步驟A中之(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-

(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，612 mg，1.26 mmol)，按照針對實例197描述之反應程序順序(步驟A至E)，得到呈白色固體之呈兩種非鏡像異構物混合物之標題化合物 (45 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)；滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 8H) ppm。

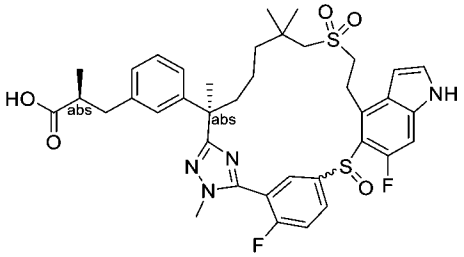
實例202. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



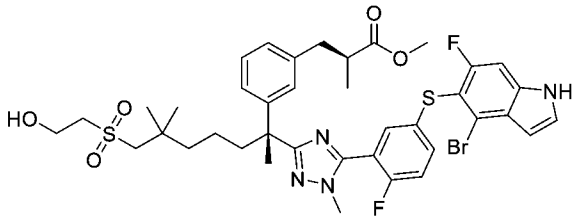
【1285】 將步驟A中之4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-14，0.52 g，1.36 mmol)，按照針對實例197描述之反應程序順序(步驟A至E)，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (254 nm)；滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m,

1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例204. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



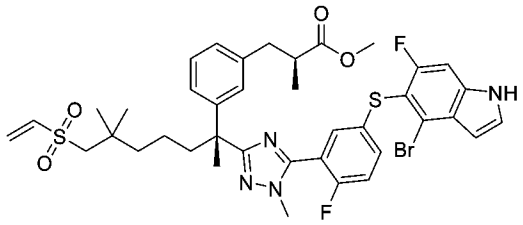
(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯



【1286】 步驟A：向(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，18.00 g，37.1 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，20.10 g，37.1 mmol)在吡啶(150 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(17.88 g，149 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且倒入400 mL水中。將溶液用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用1 N鹽酸及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(19.00 g，62%)。MS (ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：87% (214 nm)

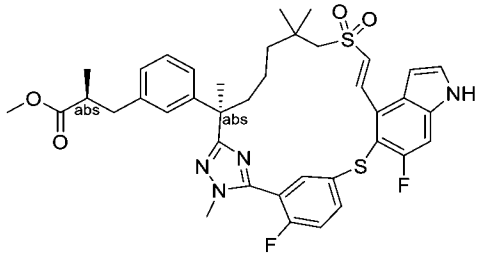
(LC-MS方法4)。

(2S)-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-1,5,5-三甲基-6-乙烯基磺醯基-己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1287】 步驟B：向步驟A產物(18.80 g，22.6 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加三乙胺(9.5 mL，67.8 mmol)及甲磺醯氯(1.10 eq，1.9 mL，24.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(16.00 g，87%)。MS (ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：96% (214 nm) (LC-MS方法4)。

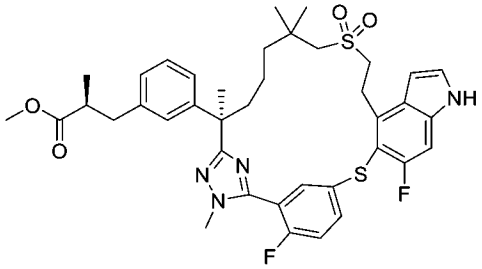
(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1288】 步驟C：在120℃下在氬氣下在2小時內向三乙胺(27 mL，194 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.98 g，3.88 mmol)在甲苯(700 mL)中之攪拌溶液中滴加步驟B產物(15.80 g，19.4 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。將混合物在120℃下再攪拌0.5小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.80 g，69%)。MS (ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：96% (214 nm) (LC-

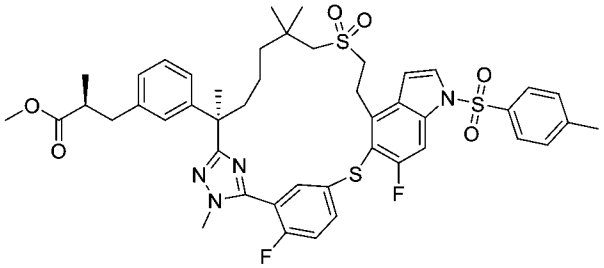
MS方法4)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1289】 步驟D：向步驟C產物(9.65 g，13.2 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，2 g)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌4小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(8.90 g，92%)。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：84% (214 nm) (LC-MS方法4)。

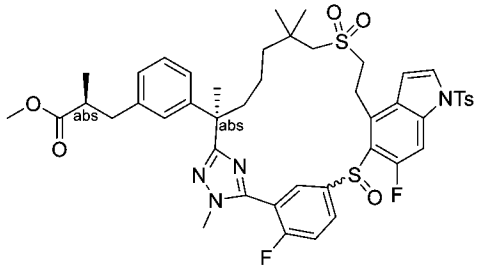
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1290】 步驟E：向步驟D產物(8.75 g，11.9 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加1-(對甲苯基磺醯基)咪唑(5.29 g，23.8 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.6 mL，23.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%

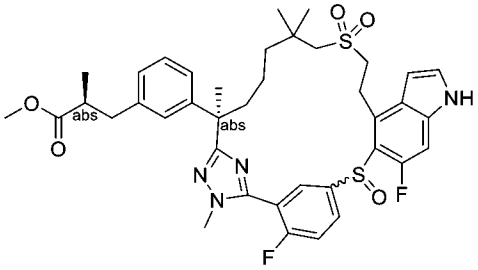
乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(8.30 g，78%)。MS (ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.27分鐘；純度：90% (214 nm) (LC-MS方法34)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



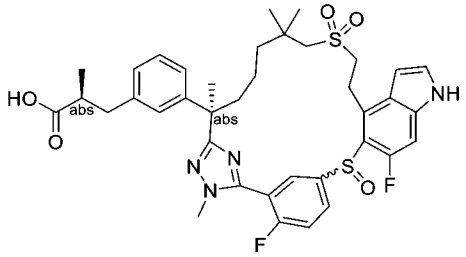
【1291】 步驟F：向步驟E產物(5.00 g，5.62 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加(S,S)-氫安息香(6.02 g，28.1 mmol)、異丙醇鈦(IV) (4.9 mL，16.9 mmol)及三級丁基過氧化氫(1.52 g，16.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入200 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(4.10 g，81%)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘；純度：91% (214 nm) (LC-MS方法34)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



【1292】 步驟G：向步驟F產物(1.50 g，1.66 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.46 g，3.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，倒入80 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.10 g，88%)。MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法34)。

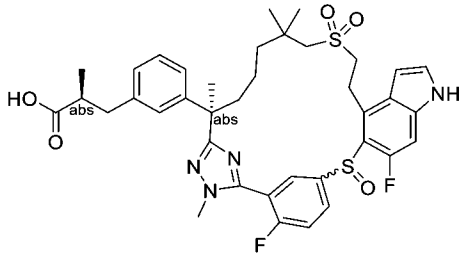
化合物204：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



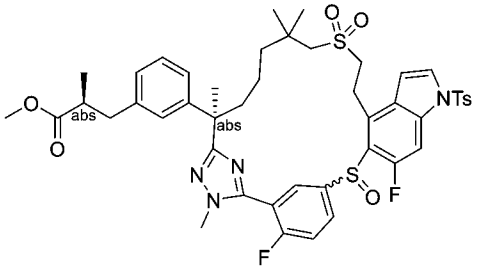
【1293】 步驟H：向步驟G產物(1100 mg，1.46 mmol)在四氫呋喃(16 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8.0 mL，8.00 mmol) (1 M在水中)。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到白色固體。將此白色固體與乙腈一起研磨，得到呈白色固體之標題化合物 (700 mg，65%)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法17)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 8.00-7.85

(m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-6.97 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 4H) ppm。

實例205. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



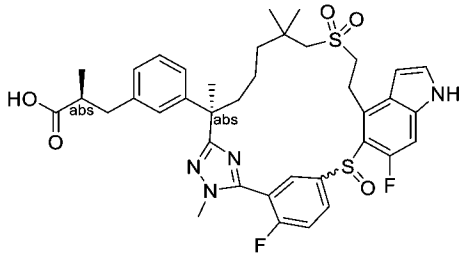
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2之混合物



【1294】 步驟A：向(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(化合物204之步驟E產物，1000 mg，1.12 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加2,3-二羥基琥珀酸(2R,3R)-二乙酯(2319 mg，11.2 mmol)、異丙醇鈦(IV) (1.6 mL，5.62 mmol)及三級丁基過氧化氫(507 mg，5.62 mmol)。將

混合物在40℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且倒入100 mL水中。將溶液用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(700 mg，69%，非鏡像異構物1:非鏡像異構物2 = 35 : 61)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘(非鏡像異構物1，35%純度(214 nm))；2.16分鐘(非鏡像異構物2，61%純度，214 nm) (LC-MS方法17)。

化合物205A：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

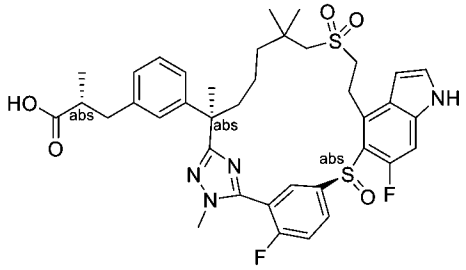


【1295】 步驟B：向步驟A產物(318 mg，0.351 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(74 mg，1.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物(260 mg)使用SFC-150 (Thar, Waters)儀器在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：AS 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.03分鐘；樣品溶液：260 mg溶解在21 mL甲醇中；注入體積：1 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1命名為化合物205 (80 mg)；第二溶析物，非鏡像異構物2命名為化合物204 (112 mg)。

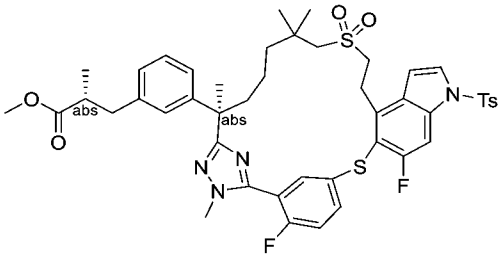
化合物205：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。

實例206. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

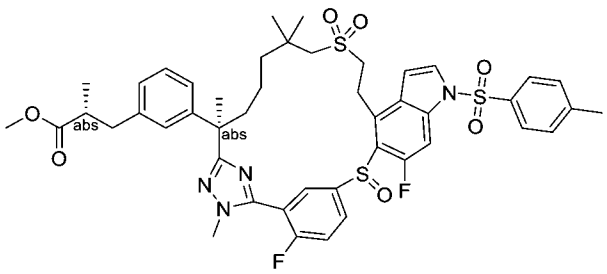


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



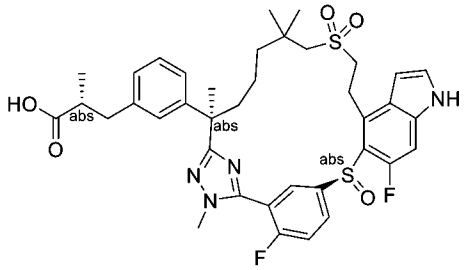
【1296】 步驟A：將步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，16.6 g，33.7 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至E)製備呈油狀物之標題化合物(1.5 g)。MS (ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.62分鐘；純度：91% (214 nm) (LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1297】 步驟B：在30°C下向步驟A產物(3.3 g，3.7 mmol)在乙腈(33 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(30%在水中，11 mL)及甲苯磺酸(33 mg)。將混合物在30°C下攪拌24小時，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.7 g，52%，兩種非鏡像異構物之混合物)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘(純度：45%，214 nm)，2.11分鐘(純度：55%，214 nm) (LC-MS方法34)。

實例206A及206B：(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



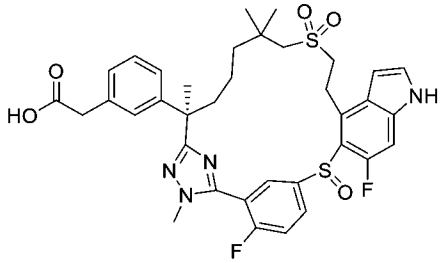
【1298】 步驟C：向步驟B產物(1.7 g，1.88 mmol)在四氫呋喃(15 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(160 mg，3.76 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(10 mL)稀釋，且用1 N鹽酸酸化至pH約5-6。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化。呈固體之第一溶析物，非鏡像

異構物1命名為化合物206B (450 mg，33%)。第二溶析物，非鏡像異構物2命名為化合物206A (520 mg，38%)。

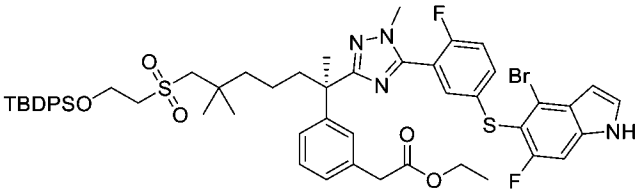
化合物206A：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：95%，214 nm) (LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.07 (m, 1H), 7.98-7.82 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 3.72-3.42 (m, 3H), 3.14-2.88 (m, 4H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.16-1.02 (m, 6H) ppm。

化合物206B：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：95%，214 nm) (LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.95 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.35 (m, 3H), 3.12-2.94 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.42-1.06 (m, 13H) ppm。

實例209. 2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸

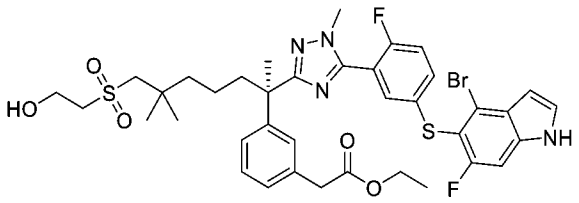


(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



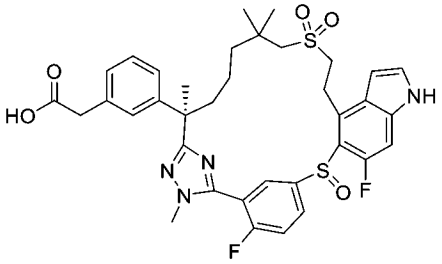
【1299】 步驟A：向(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.20 g，1.69 mmol)在吡啶(15 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，1.1 g，2.03 mmol)。將混合物在85℃下攪拌16小時且濃縮。將殘留物用水(40 mL)及1N HCl (15 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.50 g，44%)。MS (ESI): 1055, 1057 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.52分鐘；純度：52%，254 nm) (LC-MS方法4)。

(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



【1300】 步驟B：向步驟A產物(1.5 g，1.4 mmol)在四氫呋喃(21 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(1M在四氫呋喃中，7.1 mL，7.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 45 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.8 g，67%)。MS (ESI): 817, 819 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法33)。

化合物209A及209B：2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸

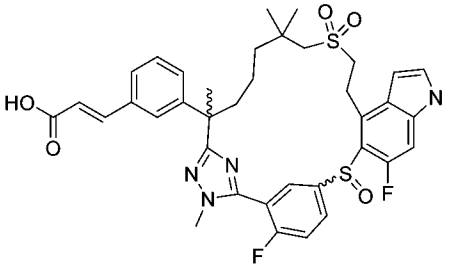


【1301】 步驟C：將(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(此實例之步驟B產物，0.8 g，0.978 mmol)，使用反應程序順序(實例204之步驟B至E，然後實例205之步驟B及C)製備標題化合物。在實例206之相應步驟C自吲哚-脫保護/酯水解獲得之兩種非鏡像異構酸混合物進行手性製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1係化合物209A (12 mg，白色固體)。第二溶析物，非鏡像異構物2係化合物209B (22 mg，白色固體)。

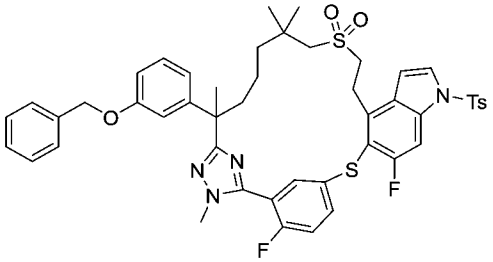
化合物209A：MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：99%，214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物209B：MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97%，214 nm) (LC-MS方法4)。

實例210. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸之非鏡像異構物1、2、3及4

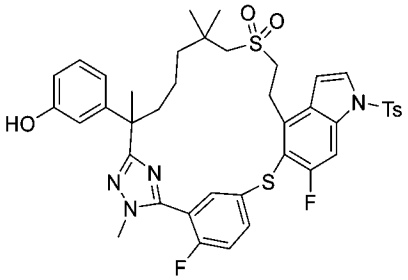


6-(3-苄氧基苯基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1302】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3，3.10 g，6.32 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至E)製備呈白色固體之標題化合物(750 mg)。MS (ESI): 895 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.27分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法17)。

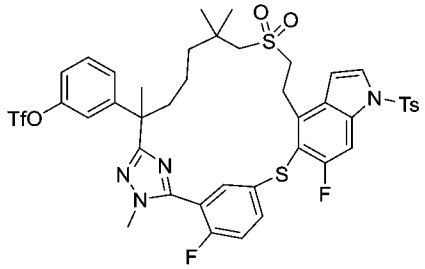
3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



【1303】 步驟B：向步驟A產物(750 mg，0.838 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中

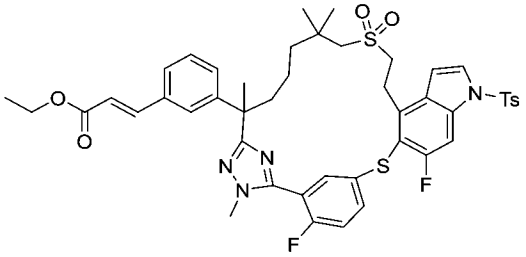
之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三溴化硼(17%在二氯甲烷中) (1.5 mL)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，86%)。MS (ESI): 805 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：86% (214 nm) (LC-MS方法17)。

三氟甲磺酸[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]酯



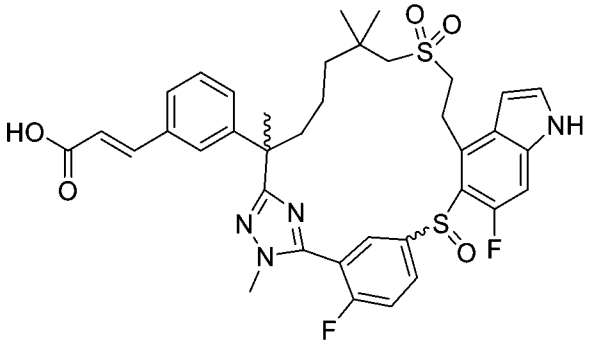
【1304】 步驟C：向 步驟B產物(580 mg，0.721 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(0.30 mL，2.16 mmol)及三氟甲磺酸酐(20.24 mL，1.44 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，用水(30 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，86%)。MS (ESI): 937 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：93% (214 nm) (LC-MS方法17)。

(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1305】 步驟D：向步驟C產物(330 mg，0.35 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三乙胺(0.098 mL，0.70 mmol)、丙烯酸乙酯(71 mg，0.70 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (25 mg，0.035 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，冷卻至室溫，且用水(100 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(140 mg，45%)。MS (ESI): 887 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.30分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物210A、210B、210C及210D (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸之非鏡像異構物1、2、3及4



【1306】 步驟E：將(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例206之步驟A產物)更換為(E)-3-[3-[22,28-二氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯(此實例之步驟D產物)，按照針對實例206描述之反應程序順序(步驟B及C)製備標題化合物之4種非鏡像異構物混合物(80 mg，源自2個手性中心)。此混合物進行製備型HPLC分離，得到19 mg第一溶析物(29%產率，兩種非鏡像異構物之混合物)及18 mg第二溶析物(28%產率，另兩種非鏡像異構物之混合物)。第一溶析物在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3分鐘；樣品溶液：15 mg溶解在20 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：2 mL。第一級分係化合物210A (3 mg，19%)，第二級分係化合物210B (4.9 mg，32%)。

【1307】 第二溶析物亦進行與上述相同之SFC條件。第二溶析物之第一級分係化合物210C (6.5 mg，41%)，第二溶析物之第二級分係化合物210D (4.8 mg，31%)。

化合物210A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：>99% (滯留時間：1.10分鐘；手性管柱條件：管柱：AS-H；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 65:35；流率：4 mL/min；柱溫：40℃；背壓：120 bar)。

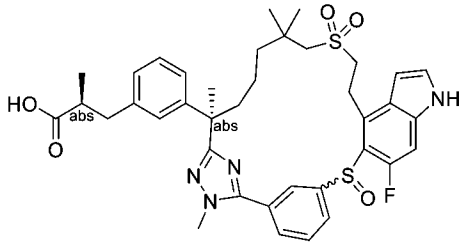
化合物210B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：99.2% (ee: 98.4%) (滯留時間：2.09分鐘；與化合物210A相同之手性管柱條件)

化合物210C：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：>99% (ee:>99%；滯留時間：1.20分鐘；手

性管柱條件：與化合物210A相同)。

化合物210D：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：99.1% (ee: 98.2%；滯留時間：2.21分鐘；手性管柱條件：與化合物210A相同)。

實例211. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2。



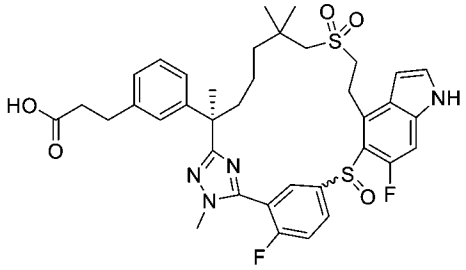
【1308】 將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-13，897 mg，1.66 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D及步驟H)製備標題化合物之兩種非鏡像異構混合物。這兩種非鏡像異構物藉由製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (白色固體，17 mg)命名為化合物211A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (白色固體，19 mg)命名為化合物211B。

化合物211A：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)。

化合物211B：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法4)。

實例215. 化合物215A及化合物215B。3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]丙酸之立體異構物1及2



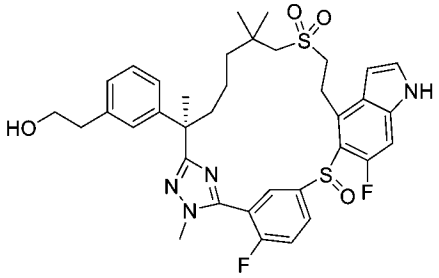
【1309】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-20，1.50 g，3.10 mmol)，使用如實例204中描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D、E)，然後實例205中之步驟A，再然後實例204之步驟G及H，以此次序製備標題化合物。兩種非鏡像異構物源自亞碸之形成，在最後步驟藉由製備型HPLC分離。第一溶析物(7.6 mg)，非鏡像異構物1命名為215A；第二溶析物(11 mg)，非鏡像異構物2命名為215B。兩者均為白色固體。

【1310】 化合物215A：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法3)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-7.72 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.37 (m, 2H), 3.26-2.98 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.43- 0.97 (m, 9H) ppm。

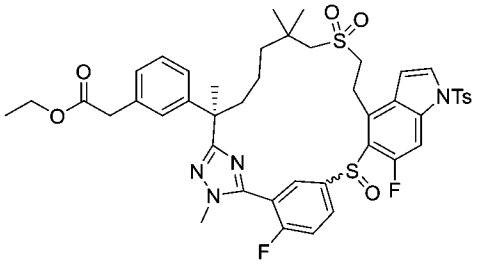
化合物215B：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法3)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.22-7.77 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H),

3.25-2.96 (m, 3H), 2.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 1H) ppm。

實例216. 化合物216A及化合物216B。2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1及2



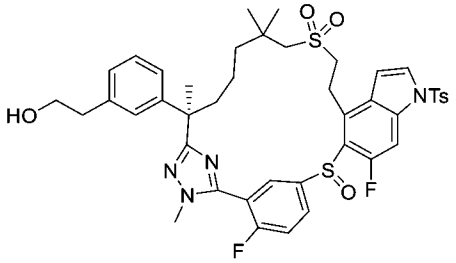
2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1311】 步驟A：將(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(實例209之步驟B產物，0.8 g，0.978 mmol)，使用反應程序順序(實例204之步驟B至E，然後實例205之步驟A)製備標題化合物(305 mg，淡黃色固體，源自亞碸形成之兩種非鏡像異構物之混合物)。LC-MS:

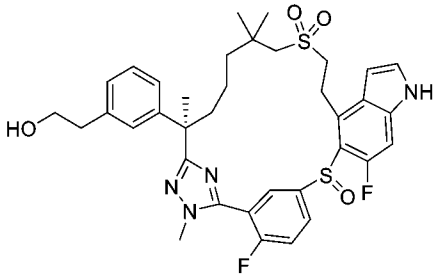
MS (ESI): 891 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.17及2.22分鐘；純度：43%＋57%% (214 nm) (LC-MS方法3)。

2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



【1312】 步驟B：向步驟A產物 (100 mg，0.112 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(12 mg，0.56 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(80 mg，77%)。LC-MS: MS (ESI): 849 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.04分鐘；純度：34+59% (214 nm) (LC-MS方法34)。

化合物216A及216B.2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1及2



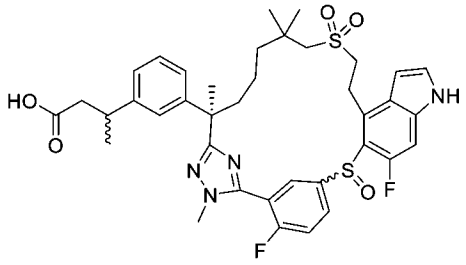
【1313】 步驟C：向(0.08 g，0.094 mmol)在甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(26 mg，0.188 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(7.7 mg；12%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**216A**。第二溶析物(22 mg；33%，白色固體)，非鏡像異構物2命名為**216B**。

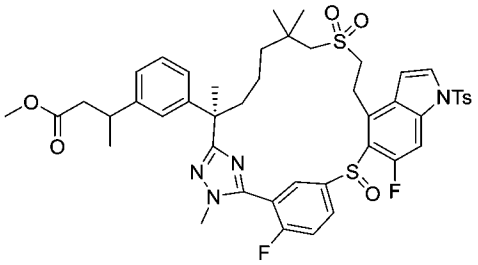
化合物216A：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.86-7.69 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.08-3.69 (m, 5H), 3.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.26-2.98 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物216B：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.12-7.80 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H) ppm。

實例217. 化合物217A及化合物217B◦3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸之非鏡像異構物混合物1及2

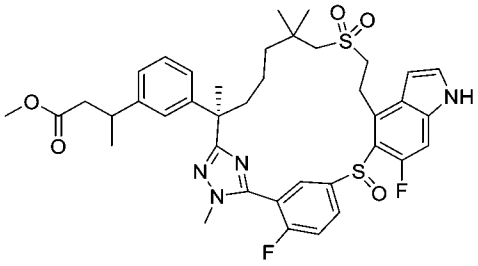


3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸甲酯



【1314】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸甲酯(中間物137-3，940 mg，1.94 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A)製備呈白色固體之標題化合物(43 mg，0.048 mmol，84%)。: LC-MS: MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.89及2.94分鐘(LC-MS方法16)。

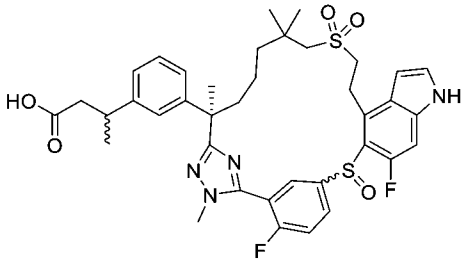
3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸甲酯



【1315】 步驟B：向步驟A產物(43 mg，0.0475 mmol)在甲醇(4.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(33 mg，0.238 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之

石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(34 mg，0.045 mmol，95%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.57及2.63分鐘(LC-MS方法16)。

化合物217A及217B.3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸之非鏡像異構物混合物1及2



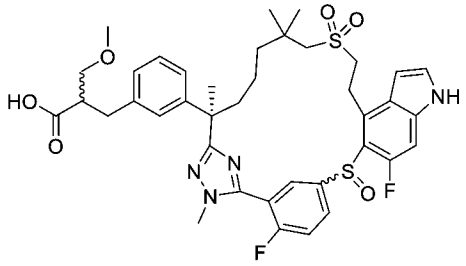
【1316】 步驟C：在30℃下向步驟B產物(34 mg，0.0453 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(38 mg，0.906 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在30℃下攪拌60小時，用水稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約4。將溶液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(7.2 mg，0.0098 mmol，22%，白色固體)命名為化合物217A。第二溶析物(8.1 mg，0.011 mmol，24%，白色固體)命名為化合物217A。

化合物217A：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.32分鐘；純度：>99% (LC-MS方法16)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.50-7.81 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.25 (m, 4H), 1.24-1.15 (m, 7H), 1.14 - 1.05 (m, 3H) ppm。

化合物217B：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘；純度：>99% (LC-MS方法16)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.20-8.14

(m, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60-3.27 (m, 1H), 3.20-2.99 (m, 4H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H), 1.13-1.08 (s, 6H), 1.06 (m, 3H), 1.05-1.00 (m, 1H) ppm。

實例218. 化合物218A及化合物2 218B. 2-[[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1及2



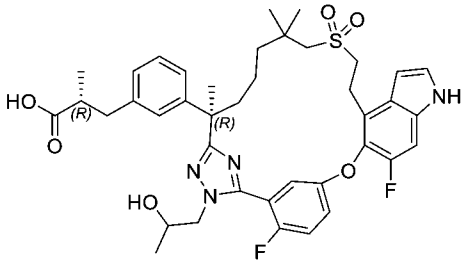
【1317】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物137-4，2.09 g，4.06 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例**217A及217B**之步驟B及C)製備標題化合物。逆相製備型HPLC之第一溶析物，非鏡像異構物1 (兩種非鏡像異構物之混合物，6.2 mg，0.0081 mmol，白色固體)命名為化合物**218A**。第二溶析物，非鏡像異構物2 (16 mg，0.021 mmol，白色固體)命名為化合物**218B**。

化合物218A：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214nm)。滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.50-7.90 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07 (d,

J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 1H), 3.85-3.55 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.15-1.05 (m, 1H) ppm。

化合物218B：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.00-7.75 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 4H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.25 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.02 (m, 1H) ppm。

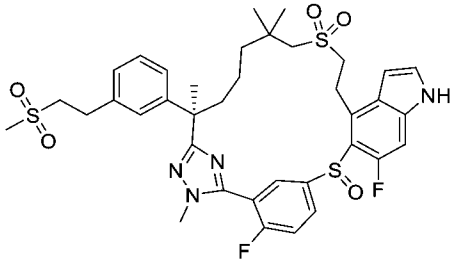
實例219. 化合物219.(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3-(2-羥丙基)-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1318】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(苄氧基)丙基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-5，180 mg，0.291 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(4.8 mg，0.0064 mmol，兩種非鏡像異構物之混合物)。LC-MS: MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，純度：

>99% (214 nm)。滯留時間：2.02分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 4H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H) ppm。

實例220. 化合物220A及化合物220B：(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(2-甲基磺醯基乙基)苯基]-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



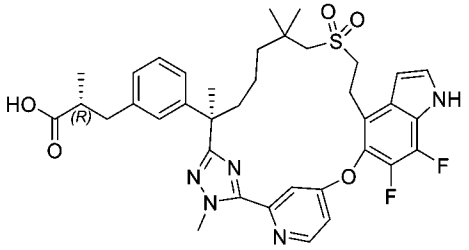
【1319】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼(中間物137-6，0.34 g，0.68 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A以及針對實例217A及217B之步驟B)製備標題化合物。最終化合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (6.0 mg，白色固體)命名為化合物**220A**。第二溶析物，非鏡像異構物2 (16.6 mg，白色固體)命名為化合物**220B**。

化合物220A：LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.07 (d,

J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.85-3.72 (m, 5H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 1.92-1.66 (m, 5H), 1.38-1.19 (m, 6H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物220B：LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-7.94 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.97-1.91 (m,1H), 1.72 (s, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H) ppm。

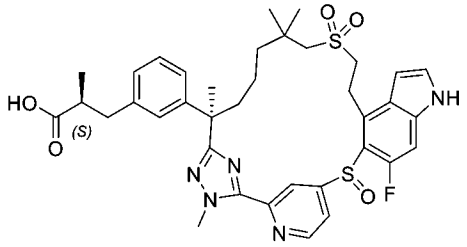
實例221. 化合物221.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



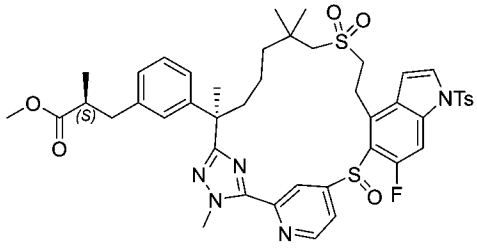
【1320】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.39 g，0.804 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，320 mg，0.80 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(12 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 260-2.56 (m, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.27-1.17(m, 1H), 1.10-1.04 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 4H) ppm。

實例222. 化合物222A及化合物222B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2

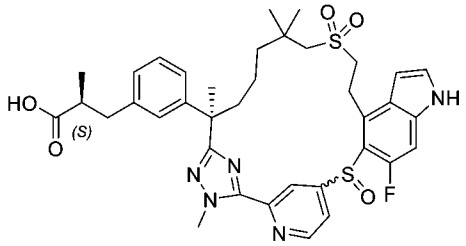


【1321】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.5 g，3.78 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例206描述之步驟B)製備呈兩種非鏡像異構

物混合物之標題化合物(152 mg)。LC-MS: MS (ESI): 888 *m/z* $[M+H]^+$，純度：91% (254 nm)。滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法7)。

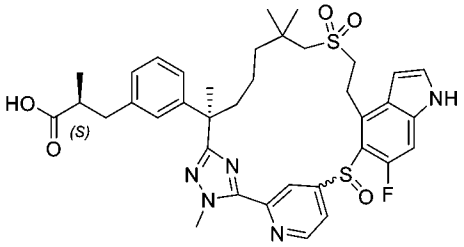
【1322】 然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘；樣品溶液：150 mg溶解在30 mL甲醇及二氯甲烷(1:1)中；注入體積：2 mL。第一溶析物(30 mg，20%)命名為非鏡像異構物1。第二溶析物(92 mg，61%)命名為非鏡像異構物2。

化合物222A.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



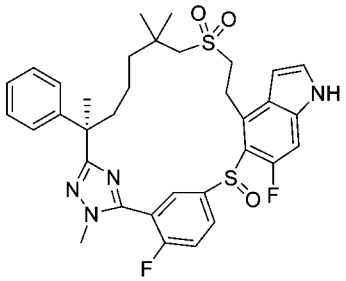
【1323】 步驟B：向步驟A產物之非鏡像異構物1 (30 mg，0.033 mmol)在四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.169 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌48小時，然後用2 mL水稀釋，且用1M鹽酸酸化至pH約4。將溶液用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(8.1 mg，33%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.88分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.72-6.61 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.71-3.47 (m, 2H), 3.25-2.92 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.27-1.79 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.28-0.96 (m, 10H) ppm。

化合物222B.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



【1324】 步驟C：利用步驟B中描述之相同程序，使步驟A產物之非鏡像異構物2 (92 mg，0.1 mmol)水解為呈白色固體之標題化合物(48 mg，65%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.34-6.93 (m, 6H), 6.65-6.50 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 1H), 3.22-2.79 (m, 5H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 3H), 1.38-0.98 (m, 10H) ppm。

實例223. 化合物223A及化合物223B。(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



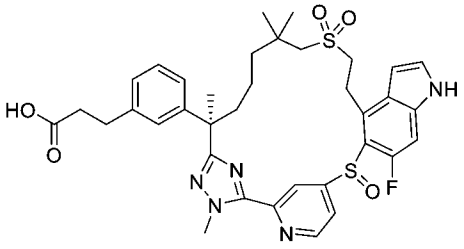
【1325】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，0.43 g，1.11 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例206描述之步驟B，

以及針對實例217A及217B之步驟B)製備呈兩種非鏡像異構物之混合物之標題化合物(55 mg)。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(6 mg)，非鏡像異構物1命名為223A。第二溶析物(17 mg)，非鏡像異構物2命名為223B。

化合物223A：LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.62 (s, 1H), 8.32-7.70 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H),1.82-1.66 (m, 5H), 1.24-0.99 (s, 9H) ppm。

化合物223B：LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.17(s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 1H) ppm。

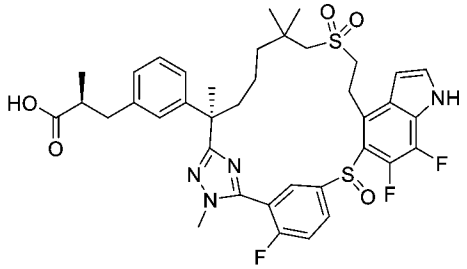
實例224. 化合物224. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



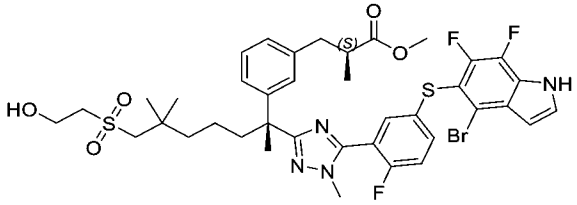
【1326】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(中間物45-20，610 mg，1.25 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫

代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，600 mg，1.51 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至F及H)製備標題化合物(55 mg)，呈單種非鏡像異構物(63.1 mg，57%)，呈白色固體。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.25-6.93 (m, 5H), 6.44 (brs, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.53-1.34 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 3H) , 1.15-1.04 (m, 4H) ppm。

實例225. 化合物225A及化合物225B。(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2



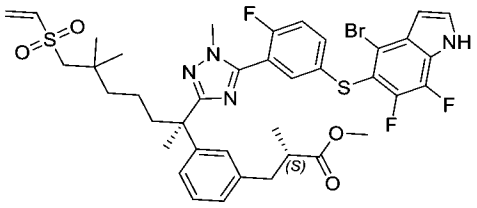
(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1327】 步驟A：向(2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137-1，3.20 g，8.66 mmol)

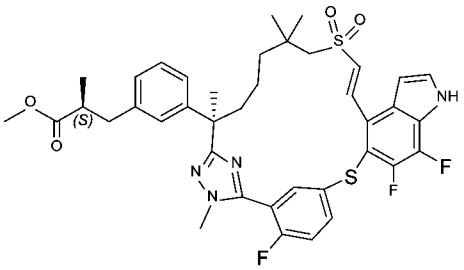
及5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，2.80 g，5.01 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(5 g)。將反應混合物在80℃下攪拌隔夜，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.80 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 849, 851 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



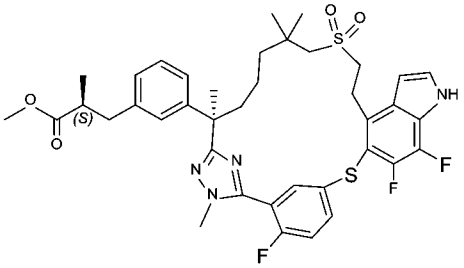
【1328】 步驟B：在室溫下向來自步驟A之產物(3.80 g，4.47 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(1.9 mL，13.4 mmol)及甲磺醯氯(0.45 mL，5.81 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，且用二氯甲烷(40 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.40 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$，純度：81% (214 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1329】 步驟C：將三乙胺(0.96 mL，6.61 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0)(0.42 g，0.818 mmol)在甲苯(400 mL)中之溶液在室溫下用氬氣脫氣15分鐘。在120°C下在2小時內向此溶液中滴加含來自步驟B之產物(3.40 g，4.09 mmol)之甲苯(20 mL)。在添加之後，將混合物在100°C下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.40 g，80%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法4)。

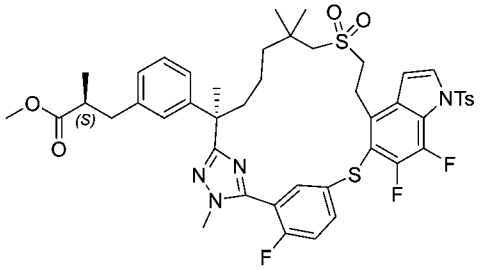
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1330】 步驟D：向來自步驟C之產物(2.40 g，3.60 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，1 g)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾餅用乙醇(3 x 50 mL)洗滌。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.3 g，85%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法4)。

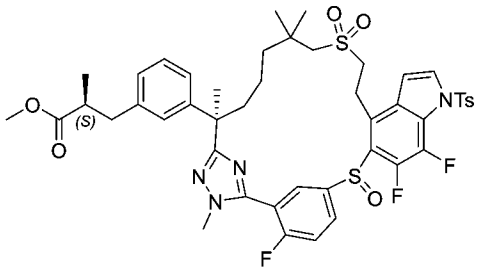
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-

(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1331】 步驟E：向來自步驟D之產物(1.50 g，1.99 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲苯磺醯基-1H-咪唑(1.78 g，7.96 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.2 mL，7.96 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(900 mg，49%)。LC-MS: MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.25分鐘(LC-MS方法4)。

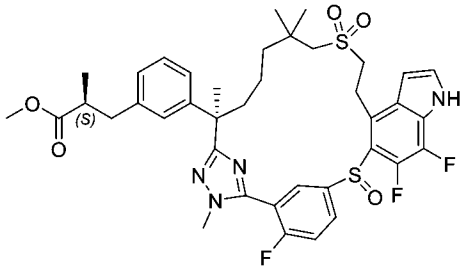
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1332】 步驟F：向來自步驟E之產物(900 mg，0.992 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加(S,S)-氫安息香(1.06 g，4.96 mmol)、異丙醇鈦(iv) (0.87 mL，

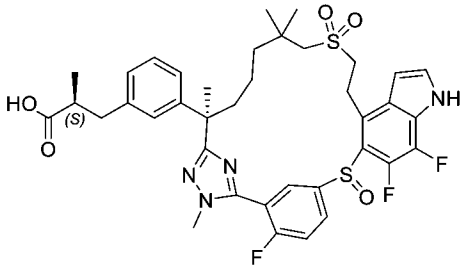
2.98 mmol)及三級丁基過氧化氫(0.27 g，2.98 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4天，倒入20 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(820 mg，89%)。LC-MS: MS (ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89% (214 nm)。滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[rac-(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



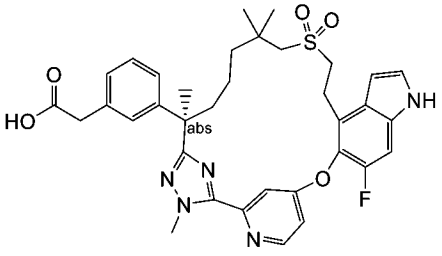
【1333】 步驟G：向來自步驟F之產物(820 mg，0.888 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(5 ml，1 M在四氫呋喃中)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入20 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(570 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，純度：92% (214 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1334】 步驟H：向步驟G產物(570 mg，0.741 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(159 mg，0.380 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(335 mg，60%，非鏡像異構物2)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：8.97分鐘(LC-MS方法49)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24-7.82(m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52-1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06-0.94 (m, 4H) ppm。

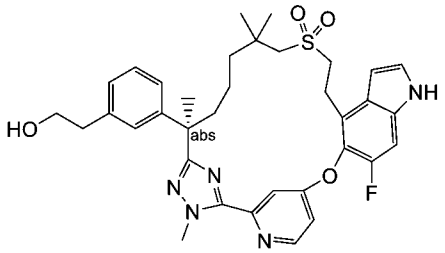
實例226. 化合物226.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



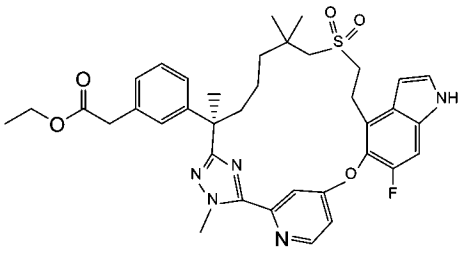
【1335】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)

磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-8，0.80 g，1.7 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.71 g，1.87 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 660 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.06分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 8H) ppm。

實例227. 化合物227. 2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇

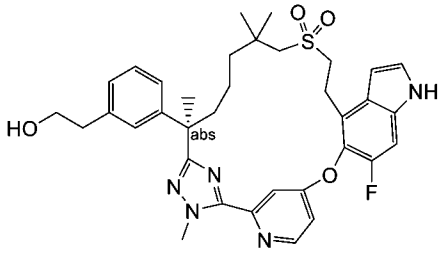


2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇乙酯



【1336】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-8，0.80 g，1.7 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.71 g，1.87 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(160 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

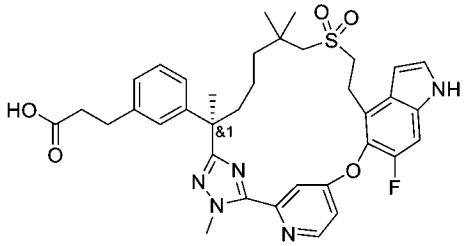
化合物227. 2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



【1337】 步驟B：向步驟A產物(85 mg，0.12 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(13 mg，0.618 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(38.7 mg，產率49%)。LC-MS: MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 8H) ppm。

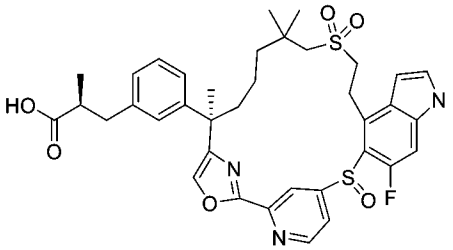
實例228. 化合物228.3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1338】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-8，0.83 g，1.71 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.65 g，1.71 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(13 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.3-8.05 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.09- 1.97 (m, 1H), 1.82-1.71

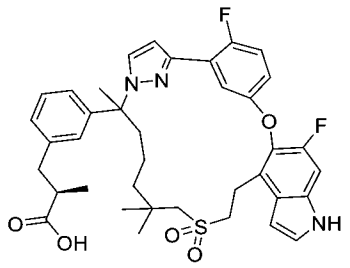
(m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 8H) ppm。

實例229. 化合物229. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

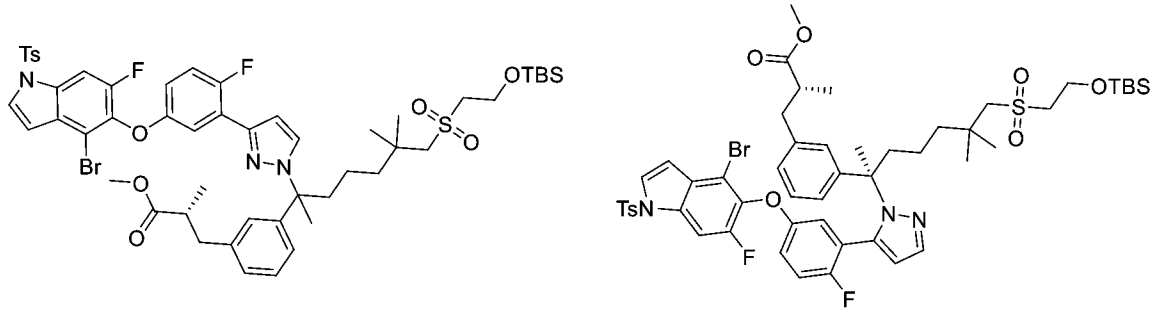


【1339】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲酸(中間物133A-2，1.90 g，2.46 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，903.8 mg，2.46 mmol)，使用反應程序順序(針對實例192描述之步驟A至C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D、F及G)製備呈白色固體之標題化合物(1.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33-6.97 (m, 5H), 6.61 (brs, 1H), 5.4 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.21-1.00 (m, 5H) ppm。

實例230. 化合物230.(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



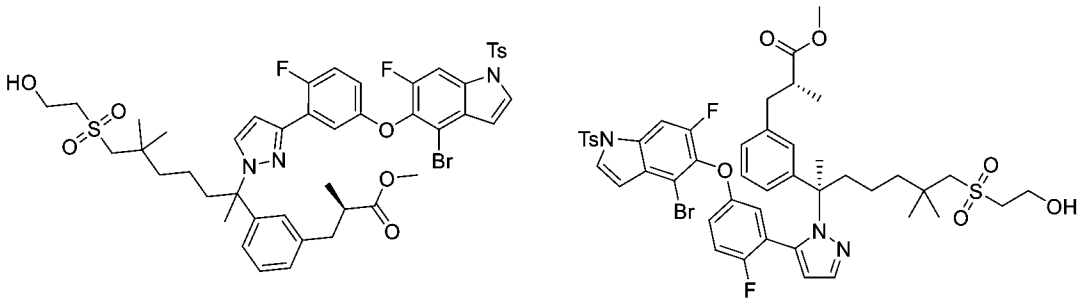
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之混合物



【1340】 步驟A：向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，800 mg，1.47 mmol)及7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯 (中間物155，3.00 g，4.36 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加12-苯基苯并[b]吩噻嗪(PTH1) (24 mg，0.0735 mmol)及四氟硼-2,4,6-三甲基吡啶-1-鎓(614 mg，2.94 mmol)。將混合物攪拌，且在Ar下在室溫(用風扇冷卻)下用40W LED (450 nm)照射72小時。將固體藉由過濾移除。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題混合物(2.7 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 1068, 1070 *m/z* $[M+H]^+$，純度：22%+29% (214 nm)。滯留時間：3.38及3.50分鐘(LC-MS方法21)。

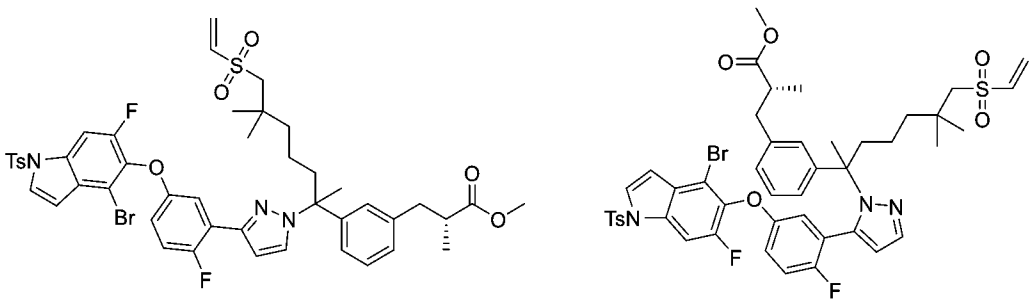
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之混合物



【1341】 步驟B：向四丁基氟化銨(4.0 mL，4.00 mmol)之攪拌溶液中添加乙酸(1.0 mL，17.5 mmol)。然後將溶液在室溫下用步驟A混合物(2.70 g，0.556 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理，且攪拌2小時。將混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化銨溶液(20 mL)，鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物之混合物(2.0 g，99%)。LC-MS: MS (ESI): 954, 956 *m/z* $[M+H]^+$，純度：33%+28% (214 nm)。滯留時間：2.30及2.37分鐘(LC-MS方法21)。

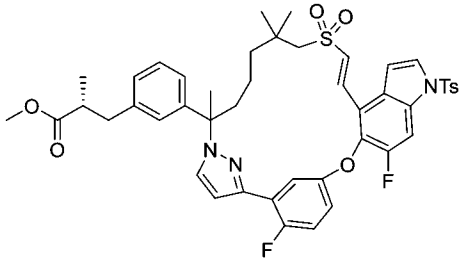
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



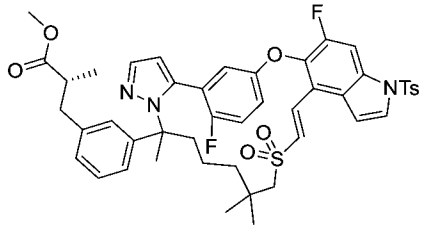
【1342】 步驟C：在室溫下向步驟B混合物(2.00 g，0.69 mmol)在二氯甲烷

(20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.88 mL，6.32 mmol)，然後添加甲磺醯氯(5.36 eq，0.24 mL，3.14 mmol)。將混合物攪拌2小時且濃縮。殘留物首先使用逆相急速層析法(用含10至80%乙腈之水(0.3%三氟乙酸)溶析)純化，然後使用自動矽膠急速層析法(用含0至30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題混合物(700 mg，0.35 mmol，50%)。LC-MS: MS (ESI): 936, 938 *m/z* $[M+H]^+$，純度：41%+47% (214 nm)。滯留時間：2.38及2.46分鐘(LC-MS方法21)。

區域異構物1，(2R)-3-[3-[(13E)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



及區域異構物2，(2R)-3-[3-[(14E)-23,29-二氟-7,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-20-(對甲苯基磺醯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-7-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



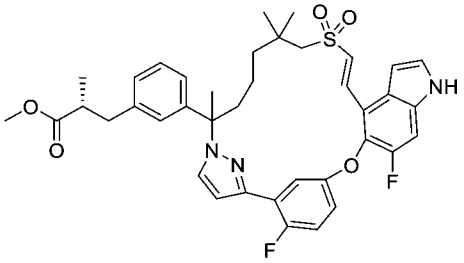
【1343】 步驟D：在30分鐘內在氬氣下在100°C下向雙(三三級丁基膦)鈀(0) (131 mg，0.255 mmol)及三乙胺(1.2 mL，8.54 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加步驟C混合物(150 mg，0.066 mmol)在甲苯(2 mL)中之溶液。將混合物回流16小時且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至50%乙酸乙酯之石油醚

溶析)純化，得到第一溶析物，區域異構物1 (25 mg，0.029 mmol，11%)及第二溶析物，區域異構物2 (50 mg，0.058 mmol，23%)，兩者均呈無色油狀物。

區域異構物1：LC-MS: MS (ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.68分鐘(LC-MS方法33)。

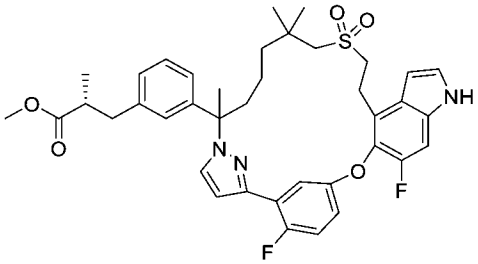
區域異構物2：LC-MS: MS (ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$，純度：50% (214 nm)。滯留時間：2.46分鐘(LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-[(13E)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



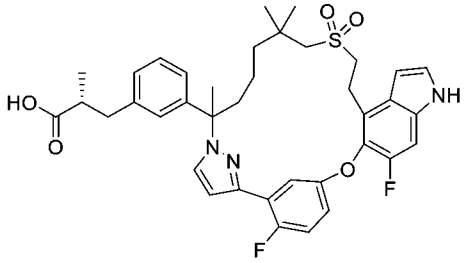
【1344】 步驟E. 向步驟D產物之區域異構物1 (25 mg，0.0292 mmol)之溶液中添加含碳酸鉀(10 mg，0.0724 mmol)之甲醇(10 mL)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用1 N鹽酸中和，且濃縮。殘留物使用自動矽膠急速層析法(用含0至80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(7 mg，0.01 mmol，34%)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：74% (214 nm)。滯留時間：2.36分鐘(LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1345】 步驟F：在氫氣下在50℃下將步驟E產物(7.0 mg，0.01 mmol)及碳載鈀(7.0 mg，10%，50%濕)在乙醇(3 mL)中之攪拌溶液攪拌2小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(7 mg，0.01 mmol，95%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)。滯留時間：2.41分鐘(LC-MS方法33)。

化合物230.(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

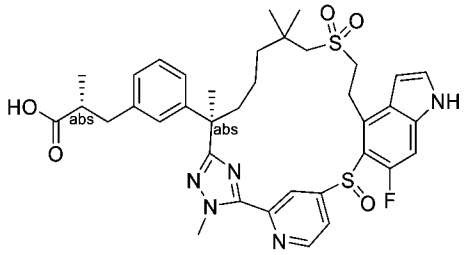


【1346】 步驟G：在室溫下將步驟F產物(7.0 mg，0.01 mmol)及氫氧化鋰一水合物(4.2 mg，0.1 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液攪拌16小時，然後用鹽酸(1M)中和至pH約7，且用乙酸乙酯(2 x 3 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.0 mg，0.007 mmol，73%)。LC-MS: MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (254 nm)。滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法21)。

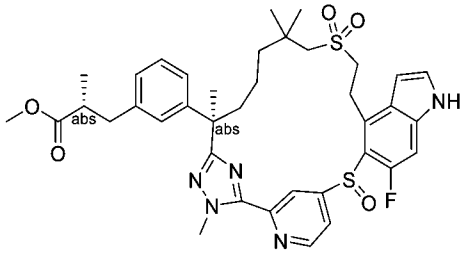
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz,

1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.45-1.17 (m, 4H), 1.09-0.81 (m, 10H) ppm。

實例231. 化合物231.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯

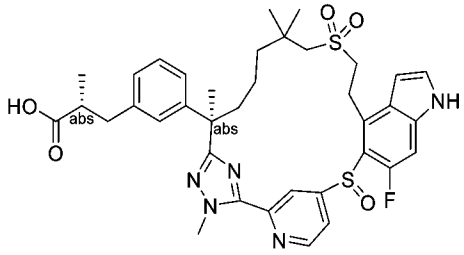


【1347】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，6.87 g，17.33 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，7 g，14.44 mmol)，使用反應程序序列(針對實例204描述之步驟A至F，然後針對實例**217A及217B**描述之步驟B)製備標題化合物(1.4 g)，其中含有約5%另一非鏡像異構物。為了移除

不純之非鏡像異構物，甲酯在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-200 (Thar, Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中)＝65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.2分鐘；樣品溶液：650 mg溶解在70 ml甲醇中；注入體積：1.5 mL。獲得510 mg標題甲酯。

LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法21)。

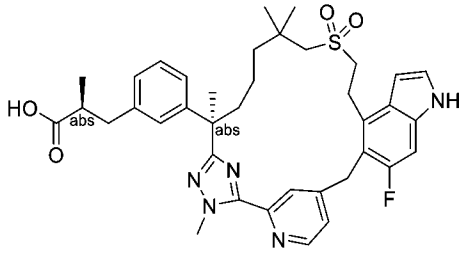
化合物231. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1348】 步驟B：向步驟A產物(510 mg，0.69 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(2 mL，1M在水中)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(321.3 mg，64%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-6.97 (m, 6H), 6.57 (brs, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.18-2.86 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.36-1.00 (m, 10H) ppm。

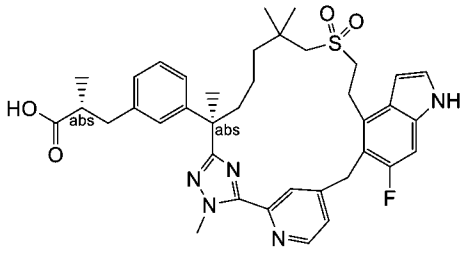
實例233. 化合物233.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



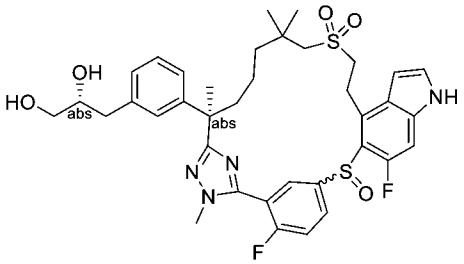
【1349】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，200 mg，0.413 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，172 mg，0.454 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(9.5 mg，0.014 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 6H) ppm。

實例234. 化合物234.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

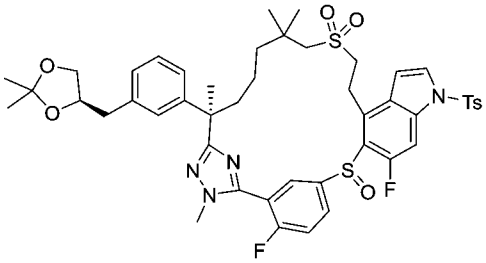


【1350】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，300 mg，0.619 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，258 mg，0.681 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(6.7 mg，0.01 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.47 (s 1H), 4.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 6H) ppm。

實例235. 化合物235A及化合物235B。(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2

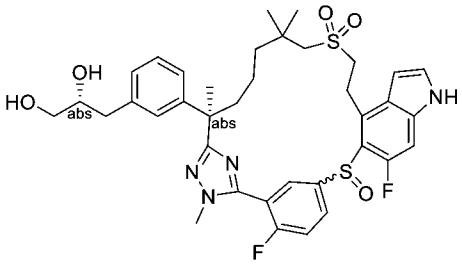


(6R)-6-[3-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物



【1351】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物112-1，310 mg，0.622 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈淺黃色油狀物之標題化合物(40 mg，0.044 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 919 *m/z* $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法004)。

化合物235A及化合物235B。(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



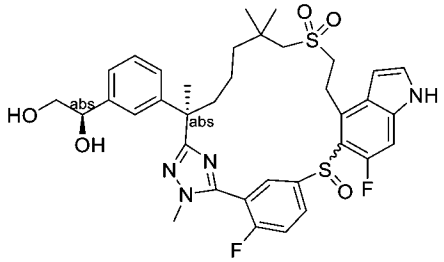
【1352】 步驟B：向步驟A產物 (40 mg，0.044 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(4.2 mg，0.022 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。然後用碳酸鉀(30 mg，0.22 mmol)處理。將混合物在室溫下再攪拌2小時，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化。第一溶析物命名為**235A (STEREOISOMER 1)** (3.9 mg，0.00539 mmol，12%，約7:3 R及S混合物在二醇位置)；第二溶析物命名為**235B (STEREOISOMER 2)** (5.7 mg，0.00787 mmol，18%，約7:3 R及S混合物在二醇位置)，兩者均呈白色固體。

235A：LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

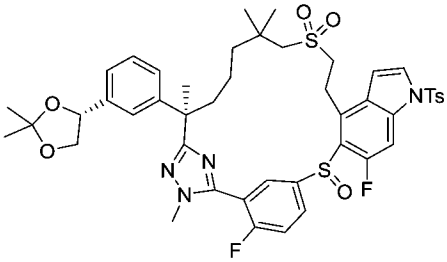
235B：LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.18-2.96 (m, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm。

實例236. 化合物236A及化合物236B。(1R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-

四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



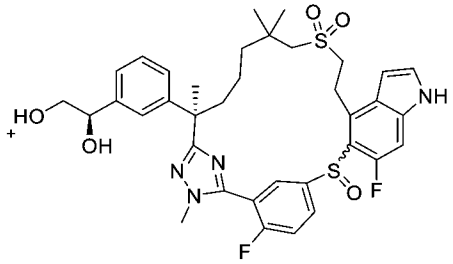
(6R)-6-[3-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物



【1353】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物107-4，185 mg，0.382 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(60 mg，0.066 mmol)，兩種非鏡像異構物之混合物。LC-MS: MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.12及2.17分鐘(LC-MS方法4)。

化合物236A及化合物236B。(1R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2

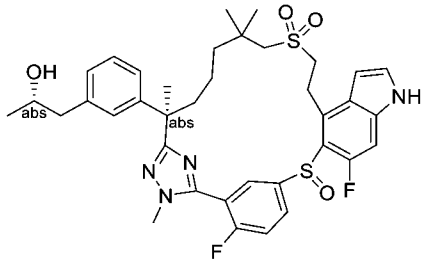


【1354】 向步驟A產物 (70 mg，0.077 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(7.4 mg，0.039 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用碳酸鉀(53 mg，0.39 mmol)處理，且再攪拌2小時。將混合物用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(2.1 mg，0.003 mmol，3.8%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**236A**。第二溶析物(4.8 mg，0.0068 mmol，8.7%，白色固體)命名為**236B**。

化合物**236A**：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H),7.80-7.72 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25-7.08 (m, 5H), 6.68-6.67 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-1.47 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 8H), 1.14-1.07 (m, 1H) ppm。

化合物**236B**：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11-7.86 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 1H) ppm。

實例237. 化合物237A及化合物237B。(2S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇之非鏡像異構物1及2



【1355】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-8，540 mg，1.11 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例**217A及217B**描述之步驟B)製備呈混合物之標題化合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(10 mg，0.0144 mmol，白色固體)，非鏡像異構物1命名為237A；第二溶析物(17 mg，0.0236 mmol，白色固體)，非鏡像異構物2命名為237B。

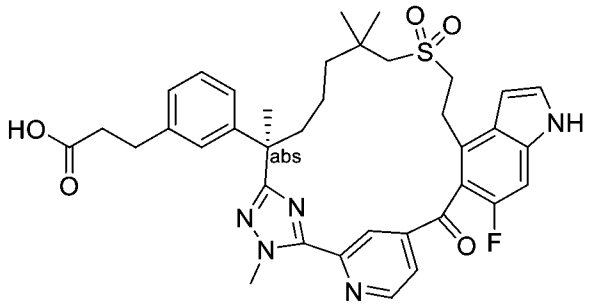
LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%TFA) B：乙腈(0.01%TFA) 梯度：在1.5 min內5%升至95%B，95%B持續1.7 min。流率：2.0 mL/min 管柱：Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5um。LC純度：100% (214 nm)；Mass：對於P1，在1.77 min時發現峰709.0 (M+H)+，且對於P2，在1.81 min時發現峰709.8 (M+H)+。

化合物237A：LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.2-7.8 (m, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.69

(s, 3H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.14-1.00 (m, 7H) ppm。

化合物237B：LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 4H), 1.21-1.06 (m, 9H) ppm。

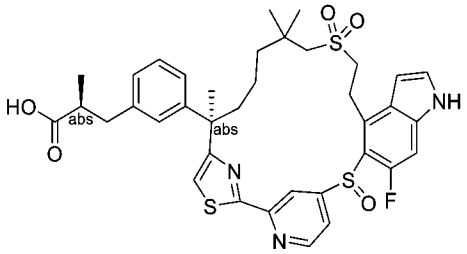
實例238. 化合物238.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



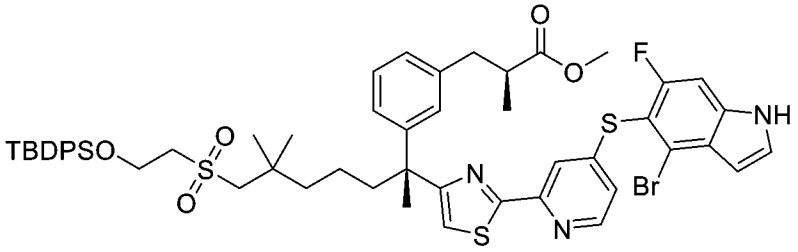
【1356】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-8，0.54 g，1.12 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-2，0.44 g，1.12 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(8.7 mg)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.63分鐘(LC-MS方法17)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*

=8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.44-1.30 (m,1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 8H) ppm。

實例239. 化合物239A及化合物239B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



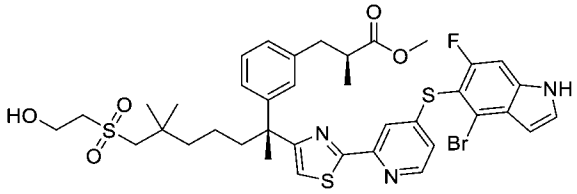
(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1357】 步驟A：向4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物76D-1，297 mg，0.777 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，600 mg，0.78 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用100 mL水淬滅。將

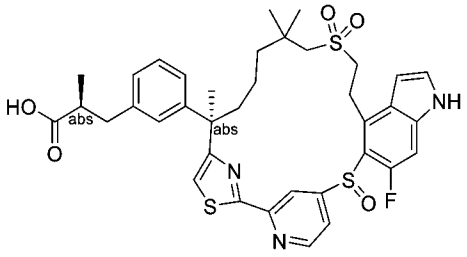
溶液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(810 mg，0.614 mmol，79%)。此固體不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 1054, 1056 *m/z* $[M+H]^+$，純度：50% (214 nm)。滯留時間：3.08分鐘(LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1358】 步驟B：向粗步驟A產物(810 mg，0.614 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(1.23 mL，1M在四氫呋喃中，1.23 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 1:1溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(480 mg，0.529 mmol，86%)。LC-MS: MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$，純度：81% (214 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法4)。

化合物239A及化合物239B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



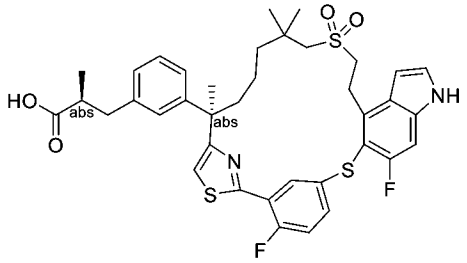
【1359】 將(2S)-2-甲 基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲 哚-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]

苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，480 mg，0.53 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟B、C、D、E、F，然後實例217A及217B之步驟B及C)製備呈混合物之標題化合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(7.9 mg，0.011 mmol，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**239A**。第二溶析物(8.8 mg，0.0121 mmol)，非鏡像異構物2命名為化合物**239B**。

化合物239A：LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.13-6.89 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 8H), 1.06-0.98 (m, 6H) ppm。

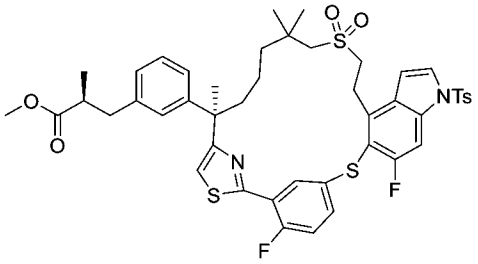
化合物239B：LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.13-6.89 (m, 5H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.29-1.13 (m, 8H), 1.06-0.99 (m, 6H) ppm。

實例240. 化合物240.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



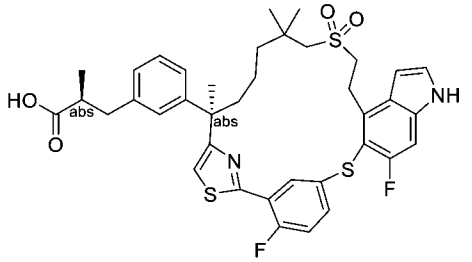
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺

醯基)-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1360】 步驟A：將4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物76D-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺(中間物76D，336 mg，0.842 mmol)，使用反應程序順序(實例239A及239B之步驟A至B，然後針對實例204描述之步驟B、C、D及E)製備標題化合物(240 mg，0.269 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 891 *m/z* $[M+H]^+$，純度：85% (214 nm)。滯留時間：2.59分鐘(LC-MS方法34)。

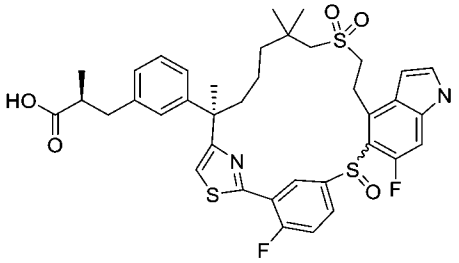
化合物240.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1361】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0449 mmol)在四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(0.50 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.50 mL，0.50 mmol，1 M在水中)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(18.5 mg，0.026 mmol，57%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時

間：2.10分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.01-0.91 (m, 4H) ppm。

實例241. 化合物241A，化合物241B. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



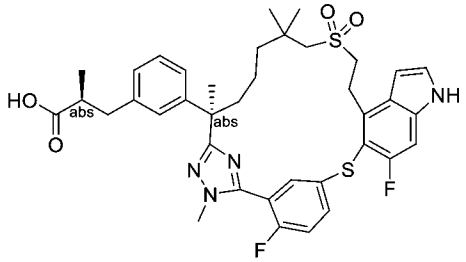
【1362】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟E產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例**240**之步驟A產物，240 mg，0.269 mmol)，使用反應程序順序(針對實例205描述之步驟A，然後實例217A及217B之步驟B及C，以此次序)製備呈兩種非鏡像異構物之混合物之標題化合物。這兩種非鏡像異構物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(10.7 mg，0.0145 mmol)，非鏡像異構物1命名為**241A**；第二溶析物(7.5 mg，0.0101 mmol)，非鏡像異構物2命名為**241B**。

化合物241A：LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯

留時間：2.13分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.83 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.19 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.65-1.41 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

化合物241B：LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 6H) ppm。

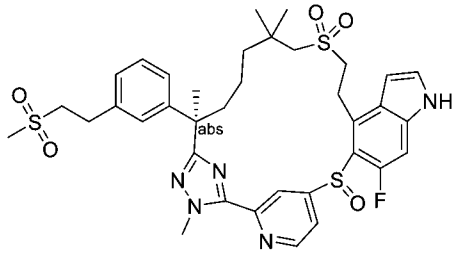
實例242. 化合物242.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1363】 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物，150 mg，0.204 mmol)進行針對實例204描述之步驟G且水解，得到呈白色固體之標題化合物(113 mg，0.16 mmol，77%)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.76 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.20-

7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84-3.65 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 10H) ppm。

實例243. 化合物243A及化合物243B。(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(2-甲基磺醯基乙基)苯基]-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



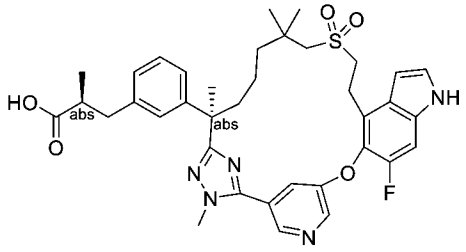
【1364】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼(中間物137-6，0.5 g，1.02 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，0.403 g，1.02 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例217A及217B描述之步驟B，以此次序)製備呈非鏡像異構物混合物之標題化合物。混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(3.7 mg)，非鏡像異構物1命名為化合物243A。第二溶析物(12 mg)，非鏡像異構物2命名為化合物243B。

化合物243A：LC-MS: MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.35-8.30 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.05 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.72-3.50 (m,

2H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 2H), 1.19-0.87 (m, 6H) ppm。

化合物243B：: LC-MS: MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.71 (m, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.00 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.62-3.37 (m, 5H), 3.25-3.09 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

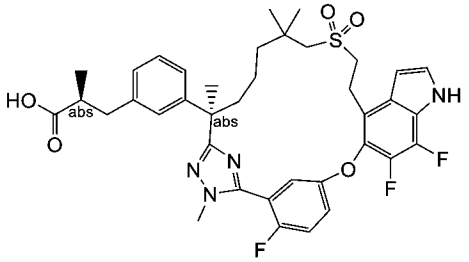
實例244. 化合物244.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1365】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，2.14 g，4.42 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-4，2.1 g (53%純度)，2.93 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(237.5 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* =

10.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.14-0.86 (m, 11H) ppm。

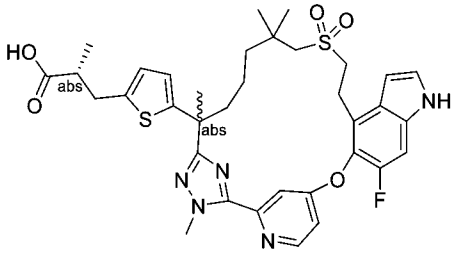
實例245. 化合物245.(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1366】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.60 g，1.24 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，670 mg，1.23 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(71 mg)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.4-1.28 (m, 1H),

1.26-1.15 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 10H) ppm。

實例246. 化合物246A及化合物246B.(2R)-3-[5-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-噻吩基]-2-甲基-丙酸



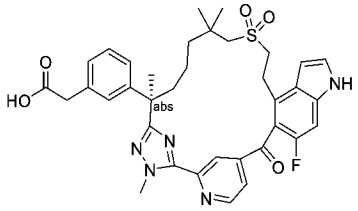
【1367】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-27，550 mg，1.12 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物133，683 mg，1.35 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F)製備標題化合物。來自相應步驟D之兩種非鏡像異構物混合物(250 mg)在步驟E中藉由手性逆相HPLC分離成兩種非鏡像異構酯。使第一溶析物(87 mg)，非鏡像異構物1進一步水解為**246A** (51 mg，0.071 mmol)。使第二溶析物(87 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為呈白色固體之**246B** (50 mg，0.071 mmol)。

化合物**246A**：LC-MS: MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.65-2.55

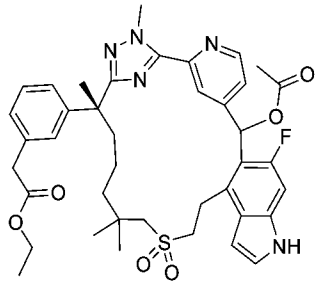
(m, 2H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 8H) ppm。

化合物**246B**：LC-MS: MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.85 (m, 8H) ppm。

實例247. 化合物247.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



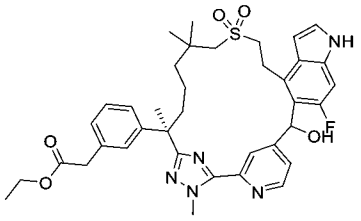
2-[3-[(6R)-24-乙醯氧基-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1368】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲

基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為 (R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，0.64 g，1.46 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯(中間物150-5，1.30 g，1.83 mmol)，使用反應程序順序(針對實例6描述之步驟A，隨後實例192之步驟C，然後針對實例6描述之步驟B、C、D)製備呈黃色固體之標題化合物(380 mg)。LC-MS: MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$，純度：34 + 58% (214 nm)。滯留時間：2.00 + 2.03分鐘(LC-MS方法4)。

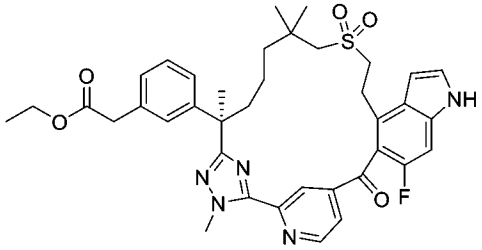
2-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1369】 步驟B：向步驟A產物(381 mg，0.51 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(142 mg，1.02 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(300 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：37 + 53% (214 nm)。滯留時間：1.95 + 2.00分鐘(LC-MS方法4)。

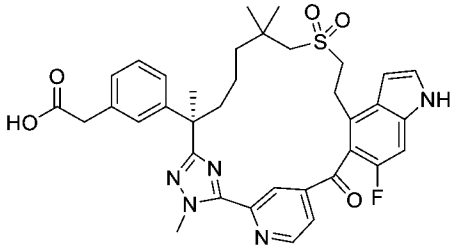
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1370】 步驟C：在0°C下向步驟B產物(300 mg，0.43 mmol)之攪拌溶液中添加含1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物(359 mg，1.28 mmol)之二甲亞碸(6 mL)及二氯甲烷(6 mL)。將混合物在0°C下攪拌3小時，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉(30 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.21 g，70%)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：85% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法17)。

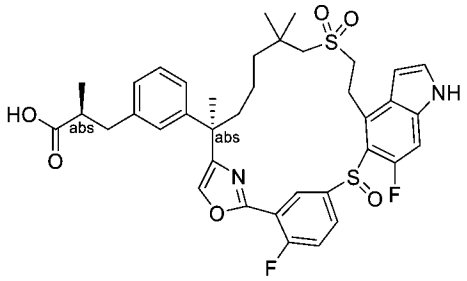
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



【1371】 步驟D：向步驟C產物(210 mg，0.30 mmol)在四氫呋喃(6 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(63 mg，1.50 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(151 mg，75%)。LC-MS: MS (ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.16分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H),

7.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.15-0.96 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.88 (s, 6H)ppm。

實例248. 化合物248A及化合物248B.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



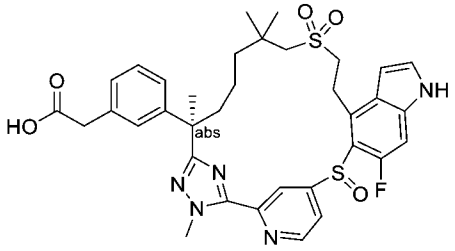
【1372】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸(中間物133A-3，1.05 g，2.72 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸酯(中間物17-17，2.10 g，2.72 mmol)，使用反應程序順序(針對實例192描述之步驟A至C，針對實例204描述之步驟B至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例204描述之步驟G及H)製備標題化合物。來自實例205之相應步驟A之兩種非鏡像異構混合物在實例204之相應步驟G藉由逆相手性製備型HPLC分離。按照針對實例204描述之程序(步驟H)，使第一溶析物(28 mg)，非鏡像異構物1進一步水解為化合物**248A** (22 mg，86%)；使第二溶析物(12 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為化合物**248B** (7.8

mg，64%)。

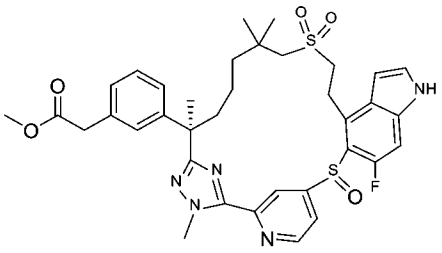
化合物**248A**：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (brs, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.46-3.43 (m, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 3H) ppm。

化合物**248B**：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.55 (s, 1H),7.82-7.63 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 4H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 6H) ppm。

實例249. 化合物249A，化合物249B.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物1及2



2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸甲酯之非鏡像異構物1及2

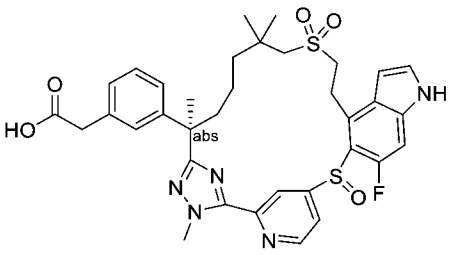


【1373】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.19 g，3.0 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.77 g，2.50 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A，隨後針對實例192之步驟B，然後針對實例204之步驟B至E，以及針對實例205之步驟A及針對實例204之步驟G，以此次序)製備標題化合物。非鏡像異構物混合物在實例205之相應步驟A藉由自動矽膠管柱層析法分離。第一溶析物(110 mg)，非鏡像異構物1進行針對實例204描述之相應步驟G，得到標題化合物之非鏡像異構物1 (60 mg)；第二溶析物(34 mg)，非鏡像異構物2進行針對實例204描述之相應步驟G，得到標題化合物之非鏡像異構物2 (22 mg)。

標題化合物之非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。

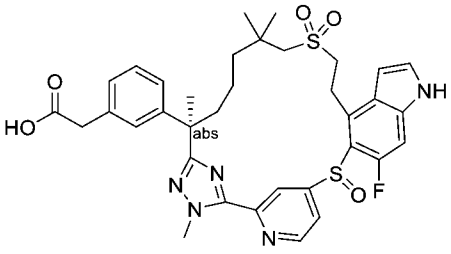
非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。

2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物1



【1374】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟G產物)更換為步驟A產物之非鏡像異構物1 (30 mg)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(16 mg)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.71 (s, 1H), 9.00-8.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

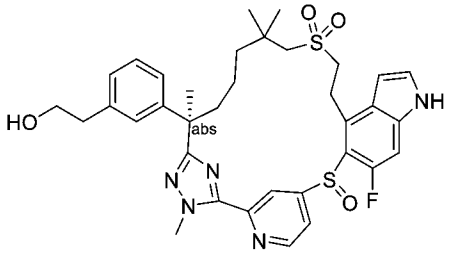
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物2



【1375】 步驟C：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟G產物)更換為步驟A產物之非鏡像異構物2 (22 mg)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(8.4 mg)。LC-MS: MS

(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6). δ 11.68 (s, 1H), 8.99-8.74 (m, 2H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24-6.97 (m, 6H), 6.67-6.50 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 4H) ppm。

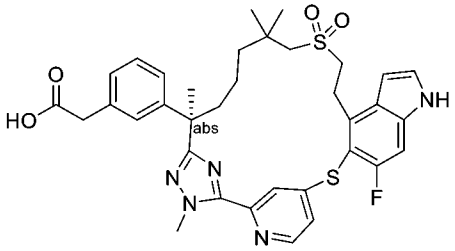
實例250. 化合物250.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1



【1376】 向2-(3-((13R,Z)-4^6-氟-1^1,9,9,13-四甲基-3,7,7-三側氧基-1^{1}H,4^{1}H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-2(2,4)-吡啶-1(5,3)-三唑雜環十三烷(triazolacyclotridecaphane)-13-基)苯基)乙酸甲酯(實例249A、249B之步驟A產物之非鏡像異構物1) (22 mg，0.032 mmol)在四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(3.5 mg，0.16 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，然後用水(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 6 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(14 mg，64%)。LC-MS: MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法4)。

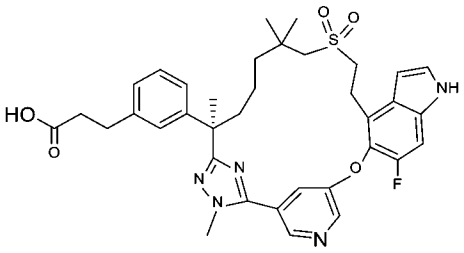
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16-7.00 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 4H), 1.27-1.00 (s, 6H) ppm。

實例251. 化合物251.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



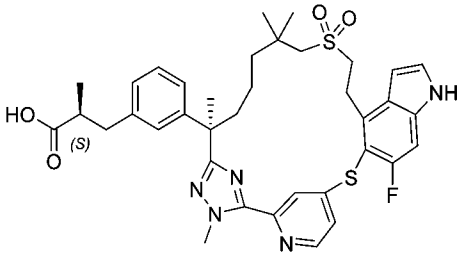
【1377】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.19 g，3.0 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.77 g，2.50 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E及H)製備標題化合物(8.7 mg)。(注意：自實例204之相應步驟D獲得之250 mg產物中僅有26 mg用於此類似物)。LC-MS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 5H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H) ppm。

實例252. 化合物252.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1378】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-20，1 g，2 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-4，1 g，2.72 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(168 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 3H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 1H) ppm。

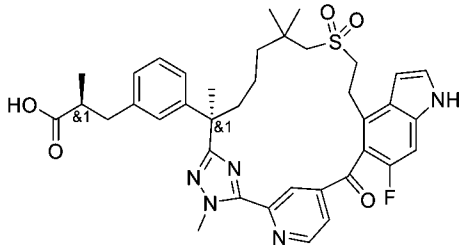
實例253. 化合物253.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



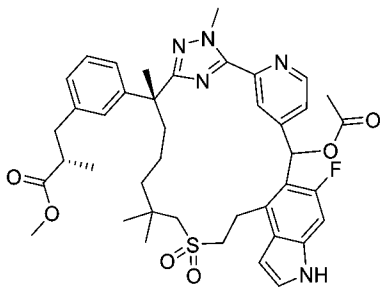
【1379】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯

氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，19.6 g，49.52 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E及步驟H)製備標題化合物(27 mg，白色固體)。(注意：實例204之3.6 g相應步驟E產物中僅使用100 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.12-1.02 (m, 7H), 0.97-0.90 (m, 4H) ppm。

實例254. 化合物254.(2S)-2-甲基-3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



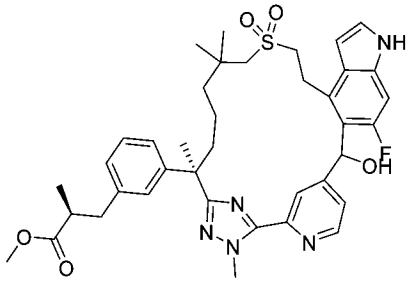
(2S)-3-[3-[(6R)-24-乙醯氧基-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1380】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲

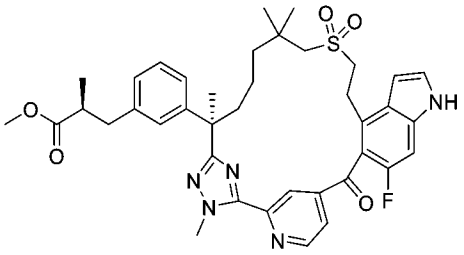
基胂基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為 (S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基胂基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，5.40 g，11.1 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯(中間物150-5，6.32 g，14.5 mmol)，使用反應程序順序(針對實例6描述之步驟A至D)製備呈黃色固體之標題化合物(3.3 g)。LC-MS: MS (ESI): 758 *m/z* $[M+H]^+$，純度：42 + 48% (214 nm)。滯留時間：1.35 + 1.37分鐘(LC-MS方法35)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



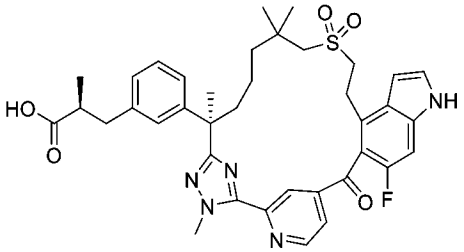
【1381】 步驟B：向步驟A產物(3.30 g，4.35 mmol)在甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.20 g，8.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.80 g，90%)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：46 + 54% (214 nm)。滯留時間：1.58 + 1.60分鐘(LC-MS方法35)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1382】 步驟C：在0°C下向步驟B產物(2.80 g，3.91 mmol)之攪拌溶液中添加含1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物(3.29 g，11.7 mmol)之二甲亞碸(20 mL)及二氯甲烷(10 mL)。將混合物在0°C下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將混合物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.90 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法4)。

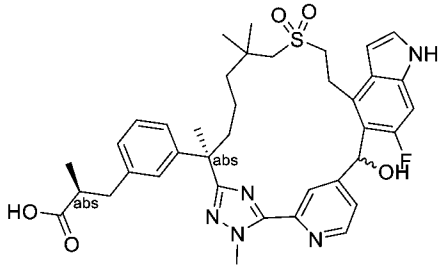
化合物254 (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1383】 步驟D：向步驟C產物(1.90 g，2.66 mmol)在四氫呋喃(30 mL)及水(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(558 mg，13.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.88 g，98%)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 11.06 (s, 1H), 8.96 (d, *J* =

5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 4H), 1.02- 0.91 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 6H) ppm。

實例255. 化合物255A，化合物255B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



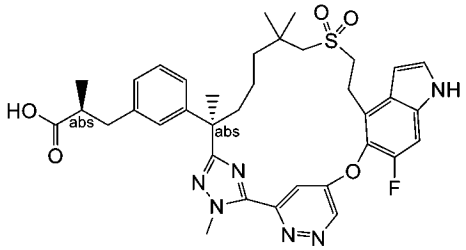
【1384】 向(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例254之步驟B產物，0.080 g，0.112 mmol)在四氫呋喃(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(23 mg，0.559 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物(11 mg，14%)，非鏡像異構物1命名為255A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (33 mg，42%)命名為255B，兩者均呈白色固體。

化合物255A：LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法35)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H),

8.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.01-1.81(m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.16-0.99 (m, 7H) ppm。

化合物255B：LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法35)。^{1}H NMR (500 MHz, CD^3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.09-0.98 (m, 6H) ppm。

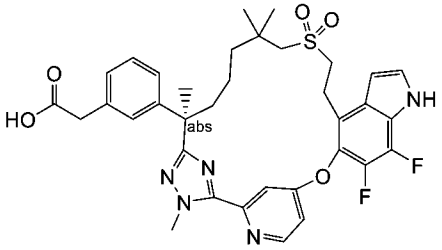
實例256. 化合物256.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,28,30-六氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



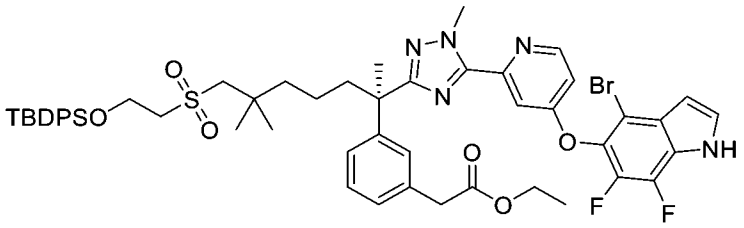
【1385】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，191 mg，0.393 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-6，250 mg，0.393 mmol)，使用針

對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(19 mg，0.0265 mmol，64%)。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92-0.90 (m, 1H), 0.89 (s, 3H) ppm。

實例257. 化合物257.2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



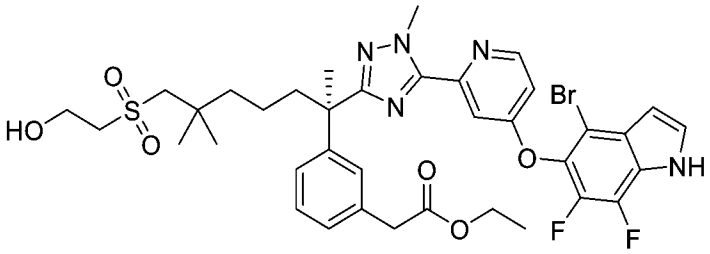
(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



【1386】 步驟A：向(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.05 g，1.48 mmol)在吡啶(20 mL) 中之攪拌溶液中添加4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚

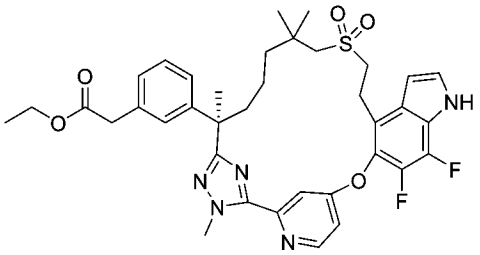
-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，0.71 g，1.78 mmol)及硫酸鎂(2 g)。將反應在80°C下攪拌16小時且濃縮。將殘留物用水(60 mL)及1N鹽酸(10 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之粗標題化合物(1.50 g，97%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 1040, 1042 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法003)。

(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



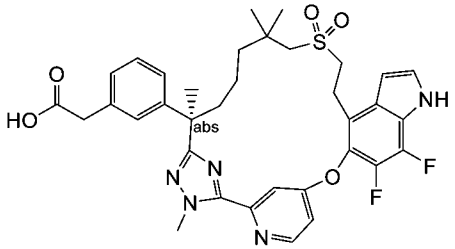
【1387】 步驟B：向步驟A產物(1.50 g，1.44 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(7.2 mL，7.2 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 45 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(550 mg，32%)。LC-MS: MS (ESI): 802, 804 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法033)。

2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1388】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(此實例之步驟B產物，0.55 g，0.68 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D)製備呈固體之標題化合物(180 mg，89 %)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)。滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法027)。

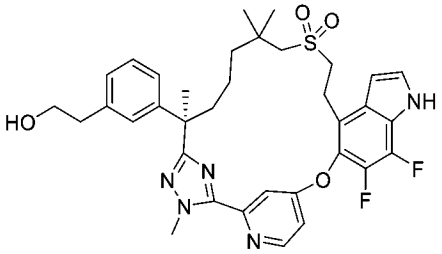
化合物257.2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



【1389】 步驟D：將(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例6之步驟D產物)更換為2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯(此實例之步驟C產物，78 mg，0.11 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序(步驟F)製備呈白色固體之標

題化合物(42 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 678 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.62分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H) ppm。

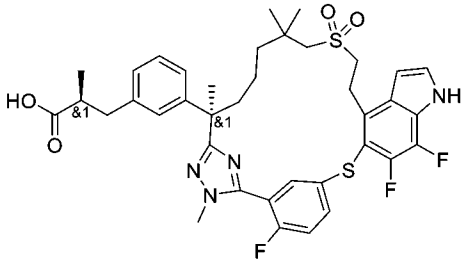
實例258. 化合物258. 2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



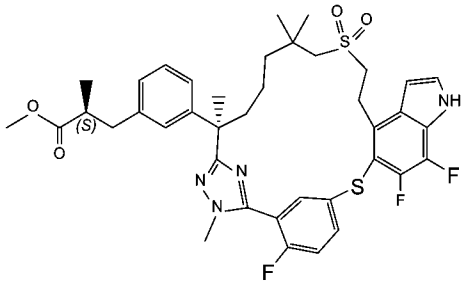
【1390】 向2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜雙環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯(實例257之步驟C產物)(78 mg，0.11 mmol)在四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(12 mg，0.55 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(6 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(40 mg，55%)。LC-MS: MS (ESI): 664 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02-6.97

(m, 3H), 6.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H) ppm。

實例259. 化合物259.(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



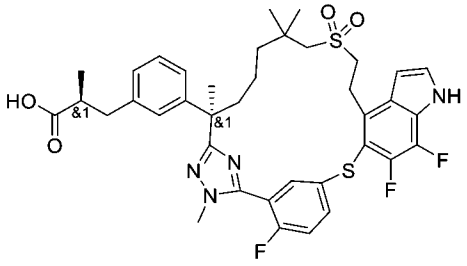
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1391】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，3.20 g，8.66 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，2.80 g，5.01

mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(2.3 g，3.32 mmol，85%)。LC-MS: MS (ESI): 753 m/z $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法003)。

化合物259. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

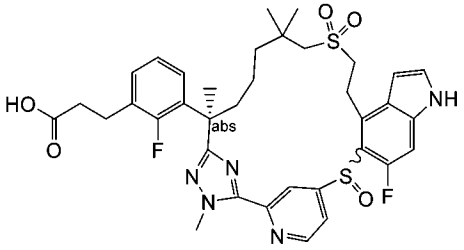


【1392】 步驟B. 將(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例6之步驟E產物)更換為(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

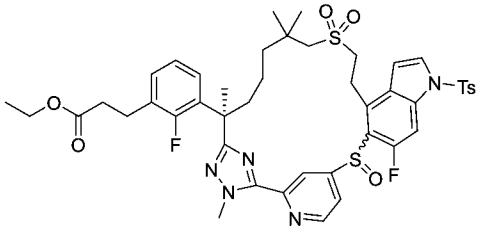
(此實例之步驟A產物，70 mg，0.0930 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序(步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.034 mmol，36%)。LC-MS: MS (ESI): 739 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz,CD_3OD) δ: 7.86-7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 5H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65-1.32 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.17 (s, *3*H), 1.13 (s,3H), 1.09-1.03 (m, 4H) ppm。

實例260. 化合物260A及化合物260B。3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基

-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2



3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



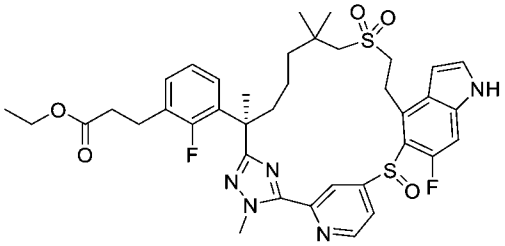
【1393】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物137-10，0.85 g，1.69 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，737 mg，1.86 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至F)製備標題化合物。在相應步驟F (將硫醚氧化為亞碸)中，形成兩種非鏡像異構物，且藉由製備型HPLC分離。第一溶析物命名為非鏡像異構物1 (20 mg，0.022 mmol)，且第二溶析物命名為非鏡像異構物2 (18 mg，0.020 mmol)。

非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 906 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。

滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法035)。

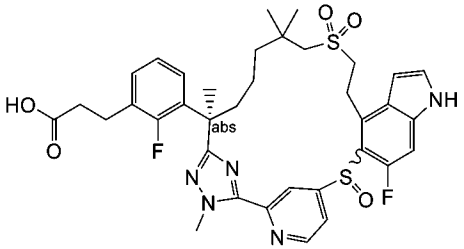
非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 906 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法035)。

3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1



【1394】 步驟B：向步驟A產物之非鏡像異構物1 (20 mg，0.022 mmol) 在四氫呋喃(1.0 mL) 中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(0.50 mL，0.500 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(10 mg，0.013 mmol，60%)。LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：60% (214 nm)。滯留時間：1.35分鐘(LC-MS方法035)。

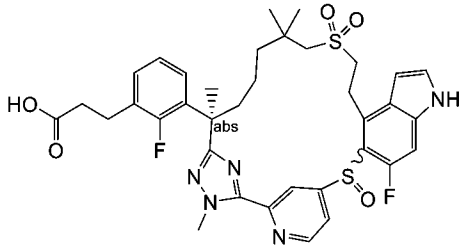
化合物260A. 3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



【1395】 步驟C：向步驟B產物(10 mg，0.013 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(20.0 eq，11 mg，0.266 mmol)。

將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.7 mg，0.0024 mmol，18%)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法036)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97-8.68 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.53-2.40 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.28-0.97 (m, 8H) ppm。

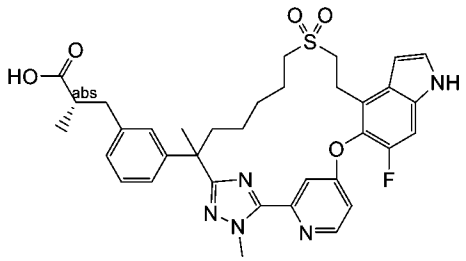
化合物260B.3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



【1396】 步驟D：將步驟A產物之非鏡像異構物1更換為非鏡像異構物2 (18 mg，0.020 mmol)，按照反應程序順序(此實例之步驟B及步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(4.0 mg，0.0055 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87-8.72 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.53-1.00 (m, 12H) ppm。

實例261. 化合物261A及化合物261B：(2S)-3-[3-(22-氟-3,6-二甲基-12,12-二側

氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



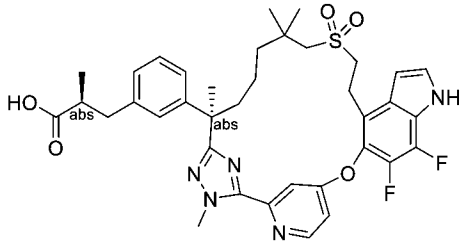
【1397】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-28，1.00 g，2.19 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，1.00 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物。相應步驟E中之手性分離條件如下：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C。移動相：二氧化碳/異丙醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40。流率：100 g/min。背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.9分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在70 ml甲醇中。注入體積：1 mL。使第一溶析物(125 mg，0.185 mmol)，非鏡像異構物1進一步水解為呈白色固體之261A (99 mg，0.15 mmol)；使第二溶析物(140 mg，0.208 mmol)，非鏡像異構物2進一步水解為呈白色固體之261B (96 mg，0.15 mmol)。

261A：LC-MS: MS (ESI): 660 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H),

4.33 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H) ppm。

261B：LC-MS: MS (ESI): 660 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.71-0.65 (m, 1H) ppm。

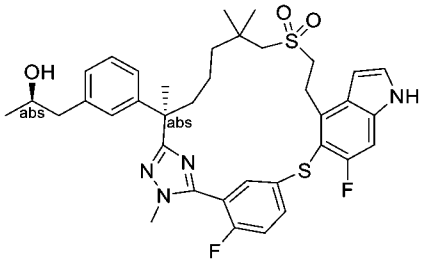
實例262. 化合物262.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1398】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，9.98 g，20.6 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，8.20 g，20.6 mmol)，按照針對

實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(2.57 g，3.64 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 706 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：9.72分鐘(LC-MS方法037)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 7H), 0.97-0.88 (m, 4H) ppm。

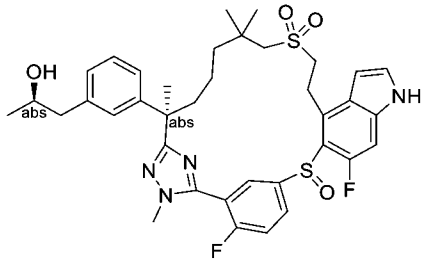
實例263. 化合物263. (2R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇



【1399】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-11，540 mg，1.11 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟 A至D及步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(37 mg，0.0534 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 693 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.78 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.29-2.23(m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54-1.51

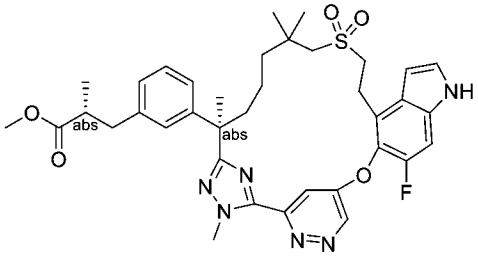
(m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H)。

實例264. 化合物264.(2R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇之非鏡像異構物2



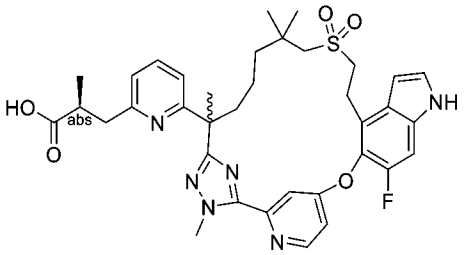
【1400】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-11，540 mg，1.11 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟 A至步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(17 mg，0.024 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 709 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.08-3.78 (m, 5H), 3.59 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.37-1.06 (m, 13H) ppm。

實例265. 化合物265.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,28,30-六氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1401】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，191 mg，0.393 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物 150-6，250 mg，0.393 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至 D)製備標題化合物 (1.3 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法36)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 5H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 4H) ppm。

實例266. 化合物266A及化合物266B。(2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



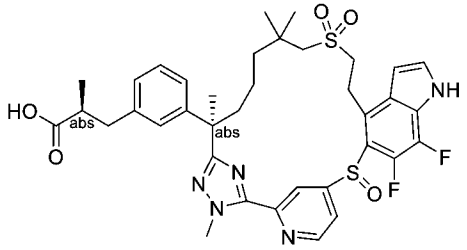
【1402】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-2，798 mg，1.57 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，500 mg，1.31 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D、F及E，以此次序)製備標題化合物。在相應步驟F獲得之酸之非鏡像異構混合物(275 mg，0.399 mmol)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：380 mg溶解在40 mL 甲醇中；注入體積：0.75 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1命名為**266A** (90 mg，0.130 mmol)；第二溶析物，非鏡像異構物1命名為**266B** (99 mg，0.143 mmol)。

化合物266A：LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (bs, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65-6.56 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 3H), 0.96-0.89

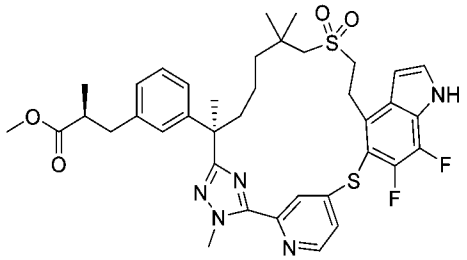
(m, 4H), 0.85 (s, 3H) ppm。

化合物266B：LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63-6.0 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96-0.89 (m, 4H), 0.85 (s, 3H) ppm。

實例267. 化合物267.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



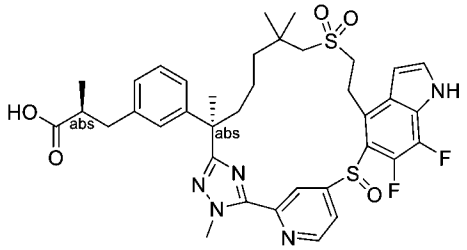
(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1403】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-

2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，4.1 g，9.9 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(1.7 g)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (254 nm)，滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法022)。

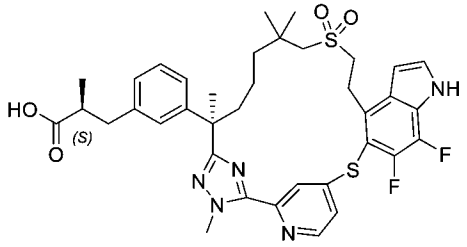
化合物267.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1404】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(此實例之步驟A產物，500 mg，0.68 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。在硫醚氧化成亞碸之相應F下形成之兩種非鏡像異構物混合物(350 mg)藉由以下SFC條件分離：儀器：SFC-80 (Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中]＝65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.1分鐘；樣品溶液：350 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。如在實例204之步驟H中描述，使第二溶析物進一步水解為化合物**267** (202 mg)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法

022)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01-8.80 (m, 1H), 8.80-8.60 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.30-6.60 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.19-2.74 (m, 5H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.51 -2.34 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.59-1.37 (m, 3H), 1.34-1.05 (m, 10H) ppm。

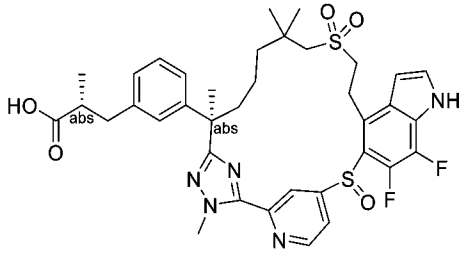
實例268. 化合物268.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



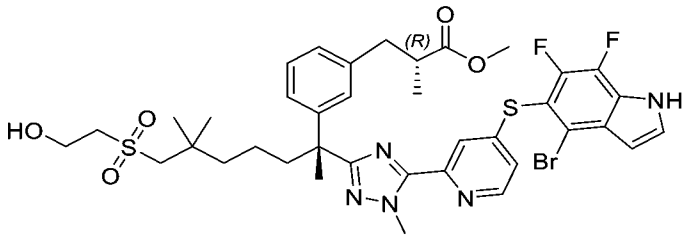
【1405】 向(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例267之步驟A產物，1.2 g，1.63 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(4.89 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(345.7 mg，29%)。LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.36-1.17 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例269. 化合物269.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-

三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2

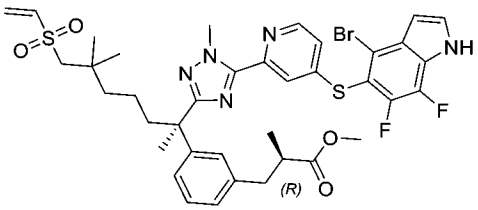


(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



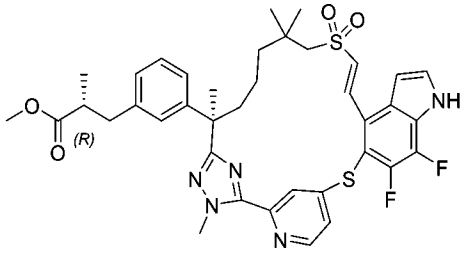
【1406】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137，12.28 g，25.3 mmol)在二氯乙烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，10.50 g，25.3 mmol)、吡啶(10 mL，127 mmol)及硫酸鎂(30.51 g，253 mmol)。將反應在80°C下攪拌5小時，冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(300 g矽膠管柱，用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(10.50 g，50%)。LC-MS: MS (ESI): 832, 834 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法040)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1407】 步驟B：向來自步驟A之產物(10.50 g，12.6 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(1.1 mL，13.9 mmol)及三乙胺(5.3 mL，37.8 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用300 mL水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.50 g，93%)。LC-MS: MS (ESI): 814, 816 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法045)。

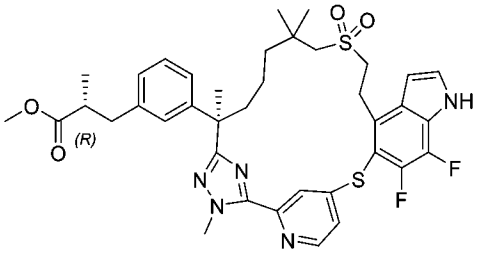
(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1408】 步驟C：在氬氣下在120°C下且在1.5小時內向雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1192 mg，2.33 mmol)及三乙胺(16 mL，117 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中滴加來自步驟B之產物(9.50 g，11.7 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。在添加之後，將反應在120°C下攪拌1小時且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(4.80 g，56%)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：84% (214 nm)，滯留時間：2.27分鐘(LC-MS方法045)。

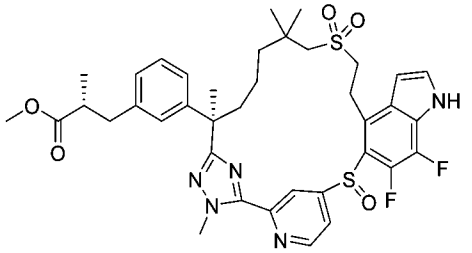
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫

雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1409】 步驟D：向來自步驟C之產物(4.80 g，6.54 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺醯肼(12.18 g，65.4 mmol)。將反應在110℃下攪拌2小時，冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.90 g，81%)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法045)。

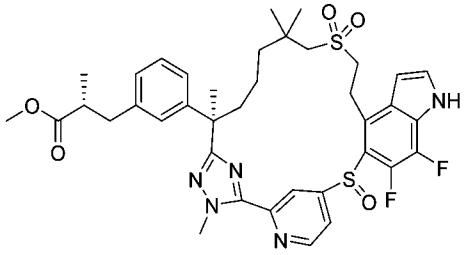
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1410】 步驟E：向來自步驟D之產物(3.90 g，5.30 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加(1S,2S)-1,2-二苯基乙烷-1,2-二醇(5.68 g，26.5 mmol)、異丙醇鈦(iv) (4.7 mL，15.9 mmol)及三級丁基過氧化氫(2.2 mL，15.9 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合

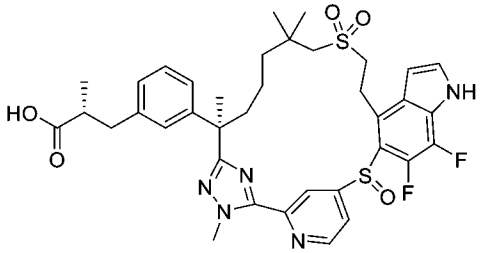
物(3.30 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，純度：79% (214 nm)，滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法045)。

(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



【1411】 步驟F：來自步驟E之非鏡像異構混合物產物(3.30 g，4.39 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)]＝60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.58分鐘；樣品溶液：2700 mg溶解在350 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。獲得呈白色固體之標題化合物之主要異構物(2.10 g，64%)。

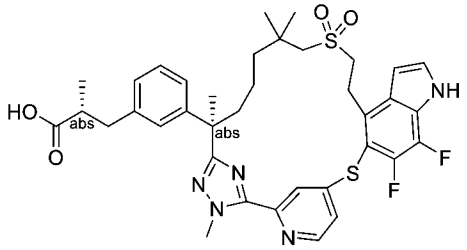
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



【1412】 步驟G：向來自步驟F之產物(2.10 g，2.79 mmol)在四氫呋喃(30 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(586 mg，14.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用100 mL水稀釋，用鹽酸溶液酸化至pH約5，且用乙

酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物凍乾，得到呈白色固體之(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸(1.52 g，74%)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.10 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.12-6.63 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.53-0.89 (m, 14H) ppm。

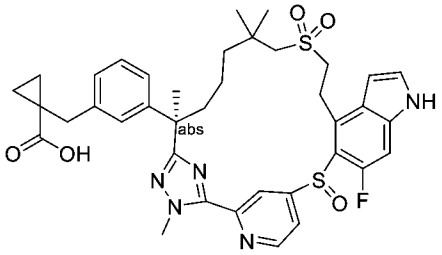
實例270. 化合物270.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



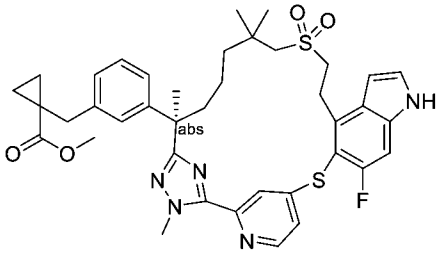
【1413】 向(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例269之步驟A產物，1.3 g，1.76 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(5.3 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(384.8 mg，30%)。. LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m,

3H), 6.78 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.37-1.17 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例271. 化合物271.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



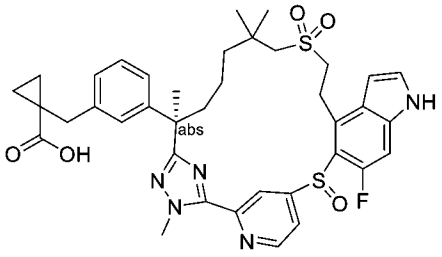
1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



【1414】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，310 mg，0.624 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，247 mg，0.624 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)得到呈白色固體之標題化合物(139 mg，0.190 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89%

(254 nm)。滯留時間：2.09分鐘(LC-MS方法003)。

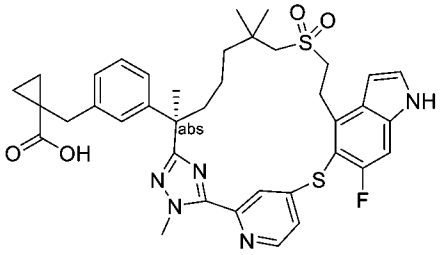
化合物271.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1415】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(此實例之步驟A產物，100 mg，0.137 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E至H)得到標題化合物。來自步驟G之兩種非鏡像異構物混合物(68 mg)在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：110 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.0 min；樣品溶液：65 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：3.0 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(35 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為271 (12.3 mg，0.0168 mmol，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.34分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.65 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 749-7.42 (m, 1H), 7.21-6.98 (m, 5H), 6.46-6.40 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H),

2.82-2.77 (m, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 5H), 1.12-1.00 (m, 6H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H) ppm。

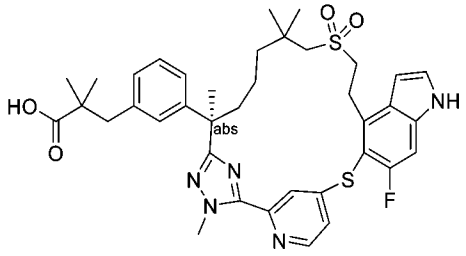
實例272. 化合物272.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



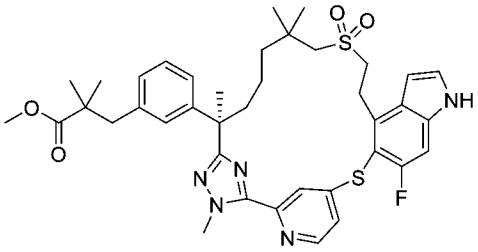
【1416】 向1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(實例271之步驟A產物，40 mg，0.0548 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(11 mg，0.274 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*TLC (用二氯甲烷:甲醇 = 30:1溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(10 mg，0.0145 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 5H), 0.96-0.89 (m, 5H) ppm。

實例273. 化合物273.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

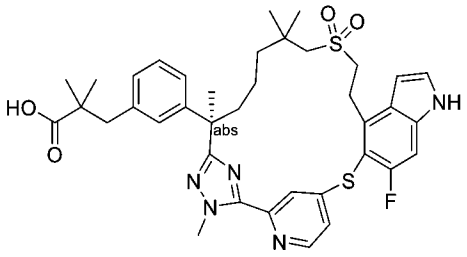


3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯



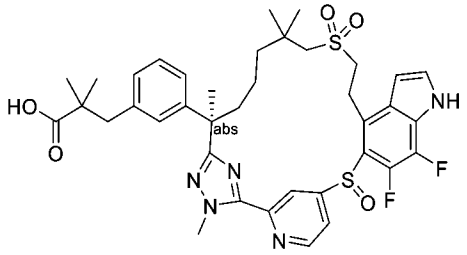
【1417】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，900 mg，1.80 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，715 mg，1.80 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(240 mg，0.328 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.13分鐘(LC-MS方法003)。

化合物273. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

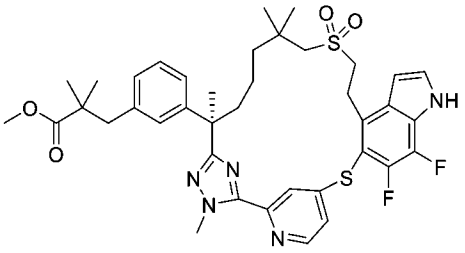


【1418】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0546 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.30 mL，0.300 mmol) (1 M在水中)。將反應在室溫下攪拌48小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(33 mg，0.0464 mmol，85 %)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 7H), 0.94-0.88 (m, 4H) ppm。

實例274. 化合物274.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

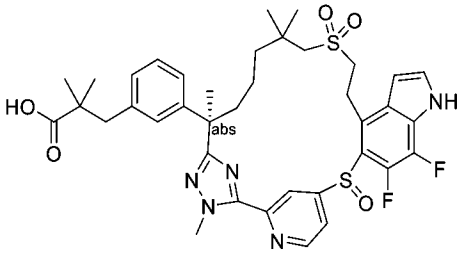


3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【1419】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，600 mg，1.20 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，498 mg，1.20 mmol)，按照針對實例205描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(120 mg，0.160 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.16分鐘(LC-MS方法003)。

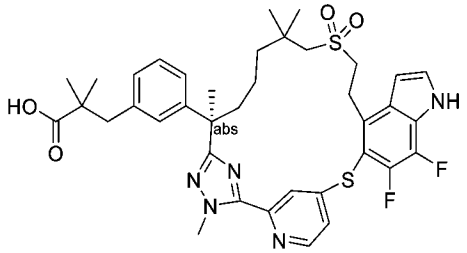
化合物274.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1420】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(此實例之步驟A產物) (80 mg，0.107 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。自硫醚氧化呈亞碸之步驟F生成之兩種非鏡像異構混合物在以下條件下進行SFC手性純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：110 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.0 min；樣品溶液：50 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：2.0 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(35 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為274 (31 mg，0.041 mmol，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09-6.92 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 5H), 1.47-1.37 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 3H), 1.10-0.91 (m, 11H) ppm。

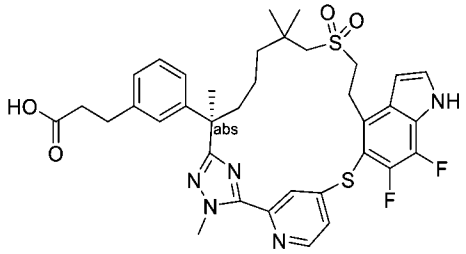
實例275. 化合物275.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



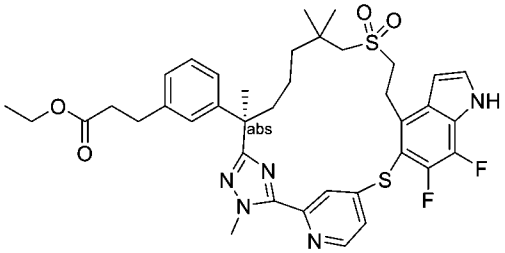
【1421】 向3-[3-[(6R)-21,22-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(實例274之步驟A產物，40 mg，0.0533 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.27 mL，0.27 mmol) (1 M在水中)。將混合物在室溫

下攪拌48小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，呈白色固體之標題化合物(30 mg，0.0408 mmol，76 %)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.37-1.15 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例276. 化合物276.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



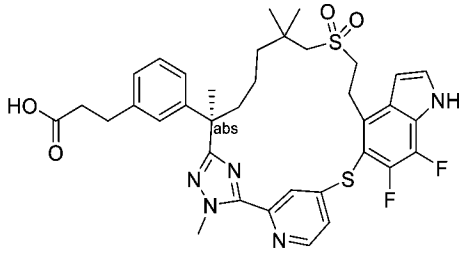
3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1422】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中

間物58-8，679 mg，1.40 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，580 mg，1.40 mmol)，按照在實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(90 mg，0.122 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法003)。

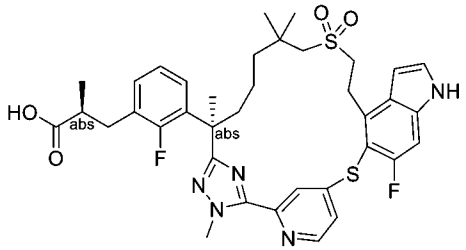
化合物276. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



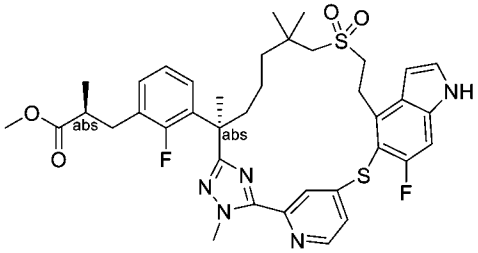
【1423】 向步驟A產物(90 mg，0.122 mmol)在四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(26 mg，0.611 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(23 mg，0.0326 mmol，27%)。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例277. 化合物277.(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側

氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

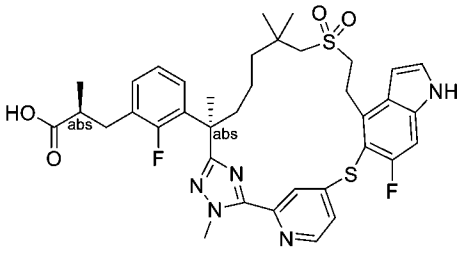


(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



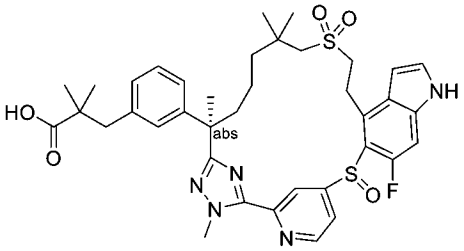
【1424】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(S)-3-(2-氟-3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-14，900 mg，1.79 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，900 mg，1.79 mmol)，按照在實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(180 mg，0.245 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：77% (254 nm)。滯留時間：1.39分鐘(LC-MS方法41)

化合物277. (2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1425】 步驟B：向步驟A產物(59 mg，0.0798 mmol)在四氫呋喃(1.6 mL)、甲醇(1.6 mL)及水(1.6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(67 mg，1.60 mmol)。將反應在室溫下攪拌5小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.0348 mmol，44%)。LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.29分鐘(LC-MS方法41)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

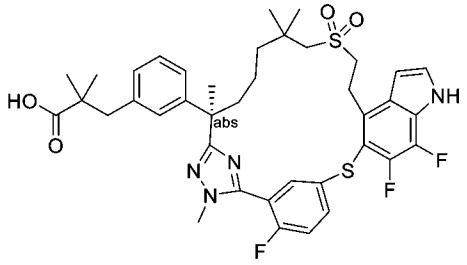
實例278. 化合物278.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



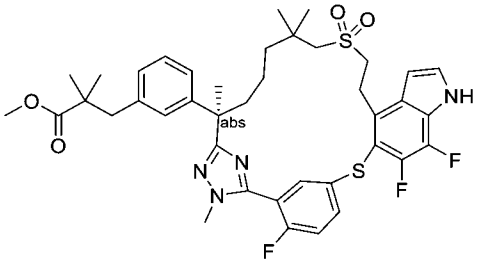
【1426】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(實例278273之步驟A產物，100 mg，0.137 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E、F、G及H)製備呈白色固體之標題化合物(46 mg)。LC-MS: MS (ESI): 734 m/z [M+H]+，純度：97% (214 nm)。滯留時間：2.06分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 1H), 7.25-6.85 (m, 6H), 6.52-6.40 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 3H), 3.61-3.42 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.81-2.67 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.29-0.93 (m, 14H) ppm。

實例279. 化合物279.2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

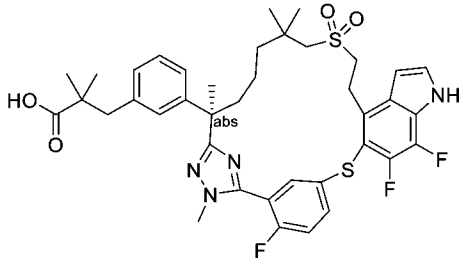


2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1427】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.00 g，4.64 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，2.59 g，4.64 mmol)，按照實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(590 mg，0.769 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法004)。

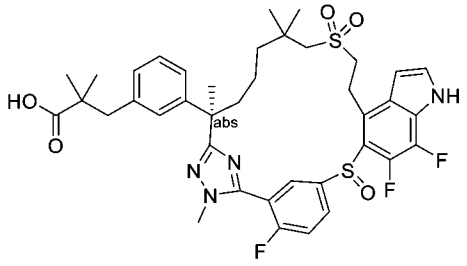
化合物279. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1428】 步驟B：向步驟A產物(60 mg，0.0782 mmol)在四氫呋喃(3 mL)、甲醇(1 mL)及水(1 mL)中之攪拌懸浮液中添加氫氧化鋰一水合物(6.6 mg，0.156 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天，然後用水(10 mL)稀釋，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(31 mg，0.0406 mmol，51%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.65 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 5H), 3.28-3.22 (m,

1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.35 (m, 3H), 1.17-1.06 (m, 14H) ppm。

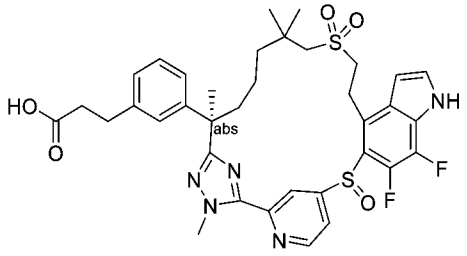
實例280. 化合物280.2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1429】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(實例279之步驟A產物，200 mg，0.261 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備呈白色固體之標題化合物(53 mg，0.0683 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.95 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 7H) ppm。

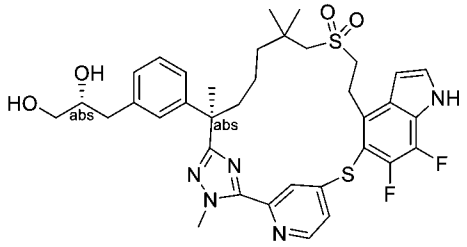
實例281. 化合物281.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側

氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

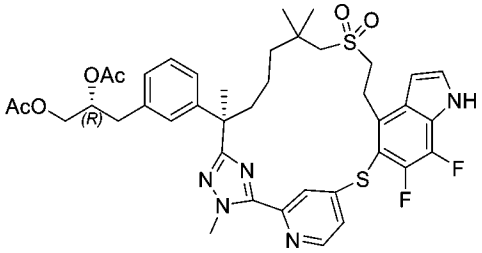


【1430】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯(實例276之步驟A產物，100 mg，0.136 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。源自硫醚氧化成亞碸之相應步驟F之兩種非鏡像異構物混合物(170 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.4分鐘；樣品溶液：170 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.5 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(90 mg，0.120 mmol，53%)進一步水解為呈白色固體之280 (51 mg，0.0699 mmol，58%)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.27分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.80-2.70 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 4H) ppm。

實例282. 化合物282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇

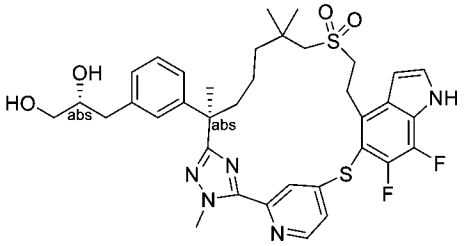


乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



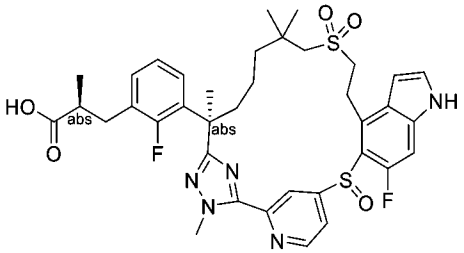
【1431】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，1.50 g，2.76 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.50 g，3.62 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(435 mg，0.548 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法004)。

化合物282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1432】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0504 mmol)在四氫呋喃(5 mL)及甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(21 mg，0.151 mmol)。將反應在室溫下攪拌2天，用水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(3.0 mg，0.00423 mmol，8%)。LC-MS: MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法043)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

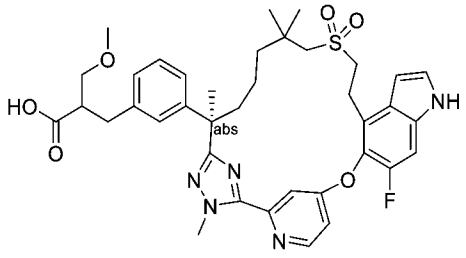
實例283. 化合物283.(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1433】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例277之步驟A產物，120 mg，0.163 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E至H)製備呈白色固體之標題化合物(8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.27分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.73 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26-6.95 (m, 4H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 4H) ppm。

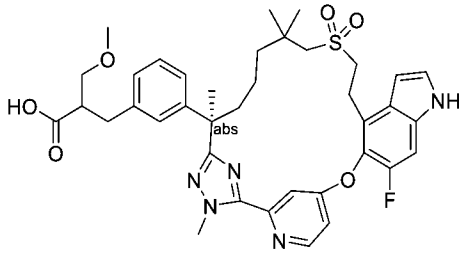
實例284. 化合物284.2-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1



【1434】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物165A，900 mg，1.75 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，798 mg，2.10 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體

之標題化合物(19 mg，0.0267 mmol)。. LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.02-0.86 (m, 8H) ppm。

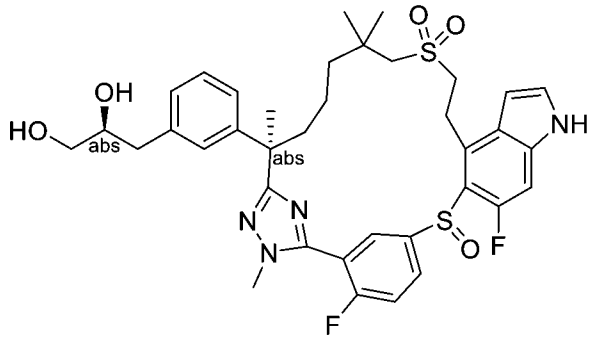
實例285. 化合物285.2-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物2



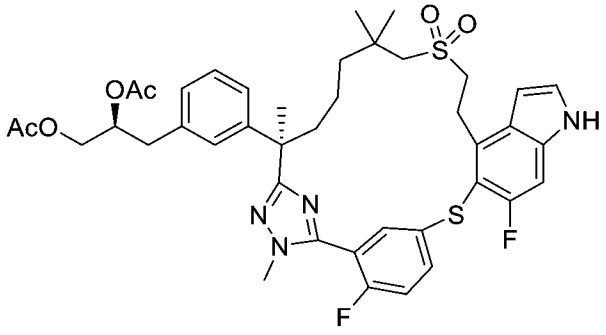
【1435】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，500 mg，0.971 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，508 mg，1.07 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(15 mg，0.0212 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)。滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H),

7.15-7.11 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 8H) ppm。

實例286. 化合物286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3非鏡像異構物混合物在二醇位置)



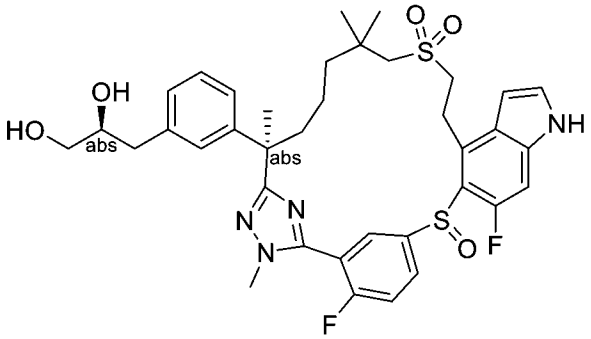
二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置)



【1436】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置) (中間物137-15，3 g，5.52 mmol)，

按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(640 mg，0.808 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：93% (214 nm)。滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法004)。

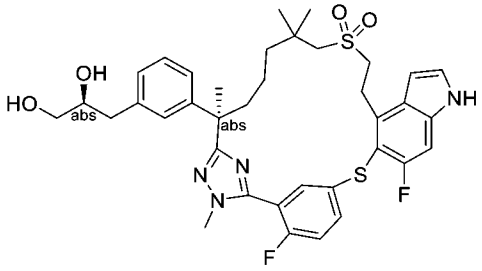
化合物286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3非鏡像異構物混合物在二醇位置)



【1437】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置) (此實例之步驟A產物，540 mg，0.682 mmol)，按照反應程序順序(針對實例204描述之步驟E，實例205之步驟A及實例204之步驟G，以此次序)製備呈白色固體之標題化合物(88 mg，0.122 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.15分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87

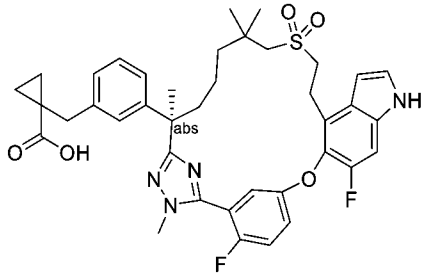
(m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08-0.98 (m, 1H) ppm。

實例287. 化合物287.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 S:R混合物在二醇位置)



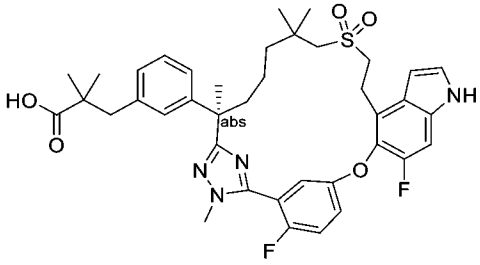
【1438】 向二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置) (實例286之步驟A產物，100 mg，0.126 mmol)在甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(87 mg，0.63 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-4%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(28.5 mg，0.04 mmol，32%，約7:3 S:R混合物在二醇位置)。LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法044)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm。

實例288. 化合物288.1-[[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1439】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，200 mg，0.403 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(2.1 mg，0.00293 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.34分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法41)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 8H), 0.71-0.65 (m, 2H) ppm。

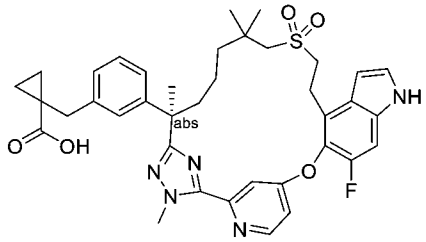
實例289. 化合物289.3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1440】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-

1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.31 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(208 mg，0.289 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (d *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 12H) ppm。

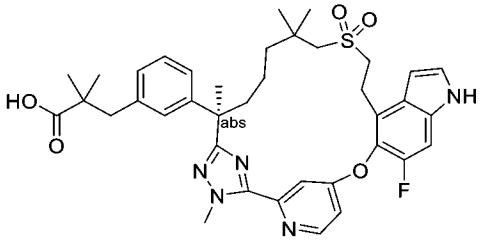
實例290. 化合物290.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1441】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，200 mg，0.403 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，199 mg，0.523 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(5.8 mg，0.00829 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分

鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 2H) ppm。

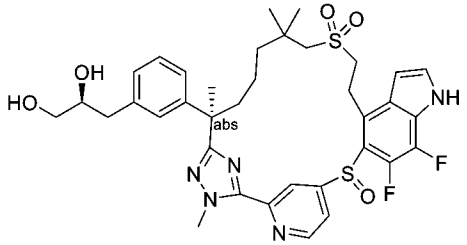
實例291. 化合物291.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



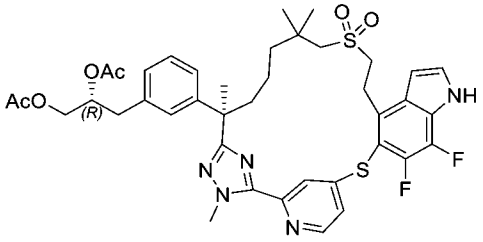
【1442】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.31 g，2.63 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，1.0 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(160 mg，0.228 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H),

2.64-2.51 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

實例292. 化合物292.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



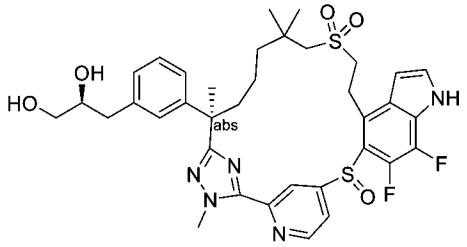
乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



【1443】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，1.50 g，2.76 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.50 g，3.62 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標

題化合物(435 mg，0.548 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法004)。

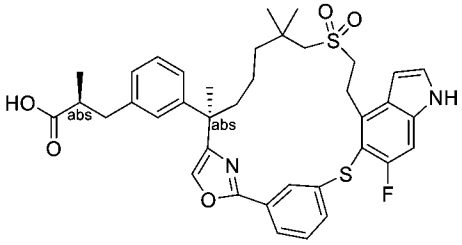
化合物292. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



【1444】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(實例282之步驟A產物，85 mg，0.107 mmol，約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及G)製備呈白色固體之標題化合物(46 mg，0.0628 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04-8.56 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24-6.95 (m, 5H), 6.75-6.55 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.60-1.03 (m, 12H) ppm。

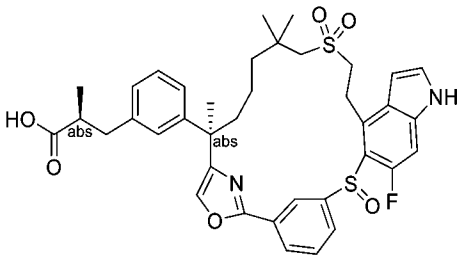
實例293. 化合物293.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-氧雜-12λ6,24-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



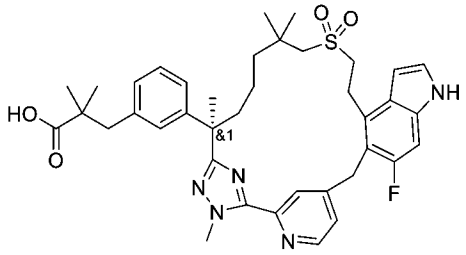
【1445】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸(中間物84-2，1.05 g，2.87 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，2.21 g，2.87 mmol)，按照反應程序順序 (針對實例209描述之步驟A、B、C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D及H，由此次序)製備呈白色固體之標題化合物(8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 689 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.78-7.73 (s, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09-1.02 (s, 7H) ppm。

實例294. 化合物294.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1446】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸(中間物84-2，1.05 g，2.87 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，2.21 g，2.87 mmol)，按照反應程序順序 (針對實例209描述之步驟A、B、C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D、E及F H，由此次序)製備呈白色固體之標題化合物(19 mg)。LC-MS: MS (ESI): 705 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.00分鐘 (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.07(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 5H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

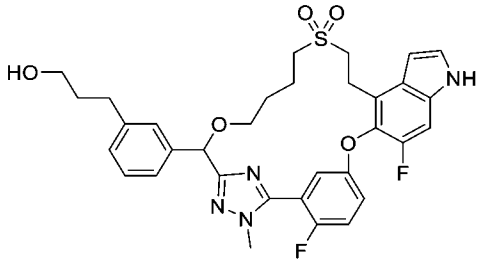
實例295. 化合物295.2,2-二甲基-3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



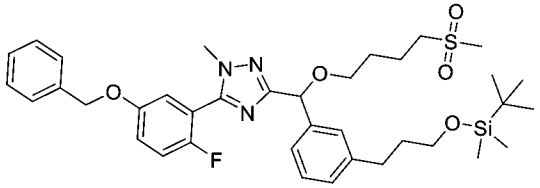
【1447】 將*(2*R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，422 mg，0.85 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-

2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，320 mg，0.85 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(9.5 mg，0.0136 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 700 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.02 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 9H) ppm。

實例296. 化合物296. 3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.^{12,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



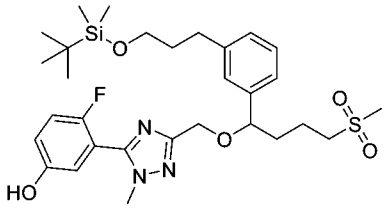
5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑



【1448】 步驟A：向 (5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)甲醇(中間物169-2，512 mg，0.91

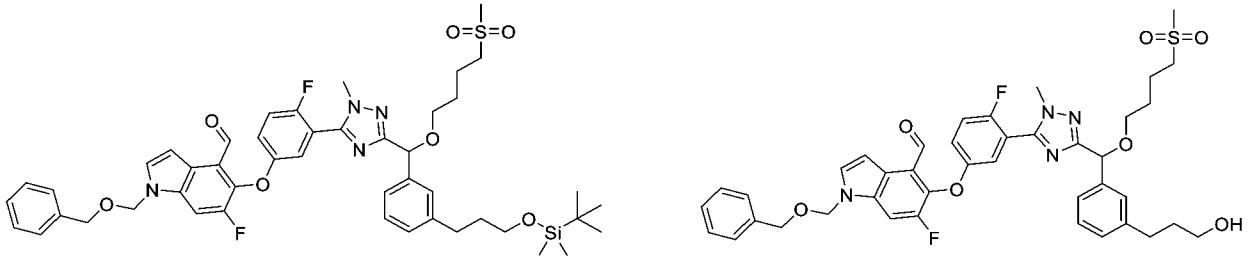
mmol)在*N*,*N*-二甲基-甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(44 mg，1.82 mmol)及1-碘-4-甲基磺醯基-丁烷(478 mg，1.82 mmol)。將混合物在室溫下攪拌60 min，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(5 mL)淬滅。將混合物經矽膠過濾。將有機濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到569 mg (88%)標題化合物。

3-(3-((1-(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)-4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯酚



【1449】 步驟B：向步驟A產物(1.17 g，1.68 mmol)在15 mL乙酸乙酯中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕) (300 mg，0.282 mmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌48小時，通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到1.01 g (99%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 606 m/z $[M+H]^+$；純度：79% (220 nm)；滯留時間：2.86分鐘(LC-MS方法045)。

1-((苄氧基)甲基)-5-(3-(3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-甲醛 (產物C1)及1-((苄氧基)甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(3-((3-(3-羥基丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-甲醛(產物C2)

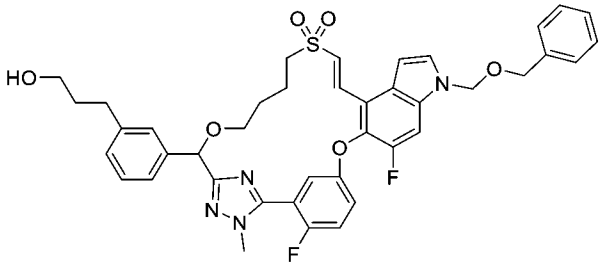


【1450】 步驟C：向步驟B產物(100 mg，165 μmol)在N,N-二甲基甲醯胺(5

mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(161 mg，495 μmol)及1-(苄氧基甲基)-5,6-二氟-吲哚-4-甲醛(54.7 mg，182 μmol)。將反應在100°C下加熱1小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水洗滌。將有機層通過矽膠墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到35 mg (24%)標題化合物C1。LC-MS: MS (ESI): 887 m/z $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm) (LC-MS方法045)。

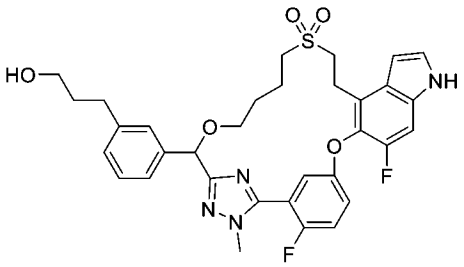
另外亦獲得40 mg (31%)標題化合物C2。LC-MS: MS (ESI): 773 m/z $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.50分鐘(LC-MS方法045)。

3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙-1-醇



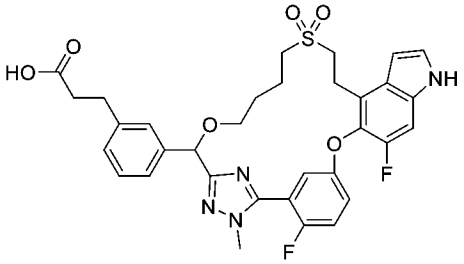
【1451】 步驟D：向步驟C之產物C2 (150 mg，194 μmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(6 mg，250 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(30 mL)淬滅。將分離之有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到38 mg (26%)產物。LC-MS: MS (ESI): 799 *m/z* [M-H+甲酸]$^-$；純度：94% (220 nm)；滯留時間：2.63分鐘(LC-MS方法045)。

化合物296，3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



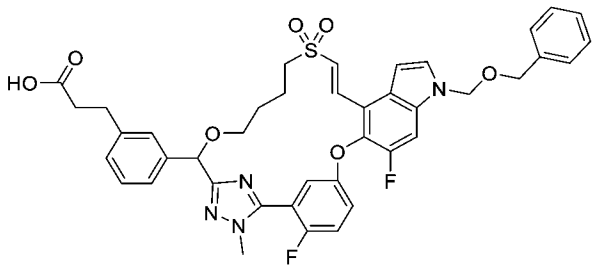
【1452】 步驟E. 向步驟D產物(22 mg，29.1 μmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (3.1 mg，2.9 μmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌3天，通過Celite®墊過濾且濃縮。將殘留物溶解在3 mL甲醇中，用碳酸鉀(5.5 mg，39.6 μmol)處理，在室溫下攪拌1小時，然後倒入飽和氯化銨中，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物進行自動逆相層析法，得到4 mg (19%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 637 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.61-5.55 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.1, 1H), 3.73 (d, *J* = 2.57 Hz, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 6 H), 2.47-3.43 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 1H) ppm。

實例297. 化合物297. 3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12财6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



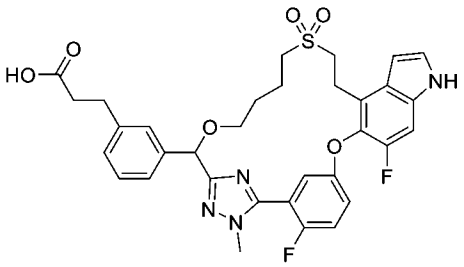
3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-

1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



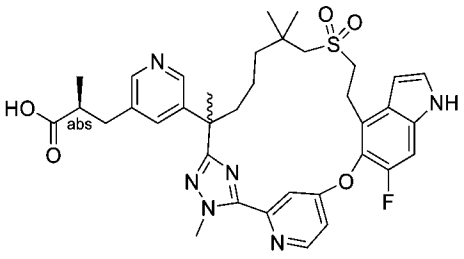
【1453】 步驟A：向3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙-1-醇(實例296之步驟D產物(28 mg，37.1 μmol))在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙酸3-側氧基-1l5-苯并[d][1,2]碘代唑(iodaoxole)-1,1,1(3H)-三基酯(17.3 mg，40.8 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用二乙醚(25 mL)稀釋，且用含有45 mg (285 μmol)硫代硫酸鈉之5 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用二乙醚(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物溶解在5 mL三級丁醇/1.2 mL 2-甲基丁-2-烯/2 mL水中，用磷酸二氫鉀(30.7 mg，256 μmol)、亞氯酸鈉(30.9 mg，341 μmol)處理。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯稀釋，用氯化銨水溶液(10%)及鹽水洗滌，且濃縮。殘留物藉由自動逆相層析法純化，得到28.5 mg (70%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.60分鐘(LC-MS方法045)。

3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1454】 步驟B：向步驟A產物(10 mg，13 μmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (10 mg，2.9 μmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌1天，通過Celite®墊過濾且濃縮。將殘餘物溶解在2 mL甲醇中，用碳酸鉀(4 mg，28.9 μmol)處理，攪拌1小時，且倒入飽和氯化銨水溶液中。將混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物進行自動逆相層析法，得到2.3 mg (20%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (br d, *J* = 6.2, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.51 (br s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.35-1.30 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H) 1.38-1.33 (m, 2H) ppm。

實例299. (2S)-3-[5-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-3-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



【1455】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(5-(7-((2-羥乙

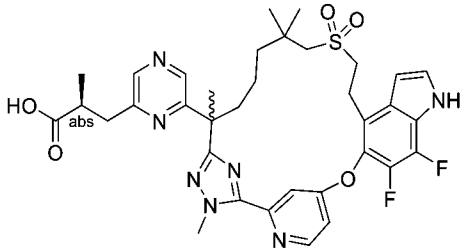
基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-29，431 mg，1.13 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，500 mg，1.03 mmol)，且藉由在第一步驟使反應溫度降至50°C持續16小時，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。來自相應步驟D之非鏡像異構混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IG 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇 = 60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.58分鐘；樣品溶液：120 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：2 mL。在按照相應步驟F中之條件水解之後，第一溶析物命名為化合物299A (非鏡像異構物1，6.7 mg，白色固體)；在按照相應步驟G中描述之條件水解之後，第二溶析物命名為化合物299B (非鏡像異構物2，24 mg，白色固體)。

化合物299A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 3H), 1.01-0.95 (m, 4H), 0.93(s, 3H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.25分鐘(LC-MS方法40)。

化合物299B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.05-2.02 (m,1H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 3H), 1.01-

0.95 (m, 4H), 0.93 (s, 3H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，96% (254 nm)。滯留時間：1.25分鐘(LC-MS方法40)。

實例300. (2S)-3-[6-(21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

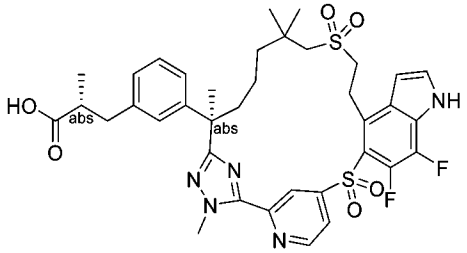


【1456】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-30，415 mg，0.853 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，467 mg，0.938 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。來自相應步驟D之非鏡像異構物混合物(25 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IC 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(+ 0.5% 7M氨在甲醇中) = 45/55；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.61分鐘；樣品溶液：25 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：4.5 mL。在按照相應步驟F中描述之條件水解之後，第一溶析物(10 mg)命名為化合物300A (非鏡像異構物1，6.8 mg，白色固體)；在按照相應步驟G中描述之條件水解之後，第二溶析物(8.8 mg)命名為化合物300B (非鏡像異構物2，5.8 mg，白色固體)。

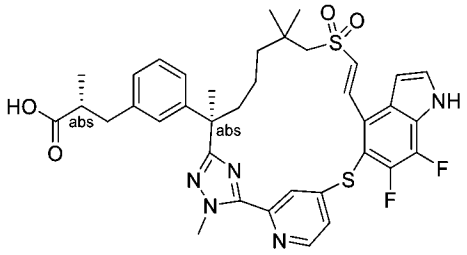
化合物300A (非鏡像異構物1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 5H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。

化合物300B (非鏡像異構物2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.44-8.35 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.98-0.83 (m, 5H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。

實例301. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

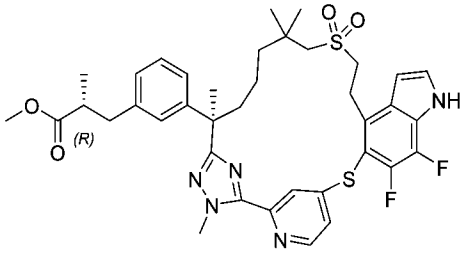


(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1457】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，110 g，226.97 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，112 g，272.36 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序(步驟A至C)製備呈白色固體之標題化合物(化合物301，45 g)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法003)。

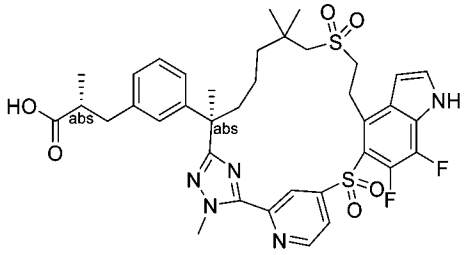
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1458】 步驟B：向來自步驟A之產物(44 g，59.9 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中添加甲苯磺醯肼(111.6 g，599.5 mmol)。將反應在110°C下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用1M鹽酸(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(1000 mL)萃取。將有機萃取物用鹽水(1000 mL x 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(40 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：

94% (254 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法003)。

化合物301：(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

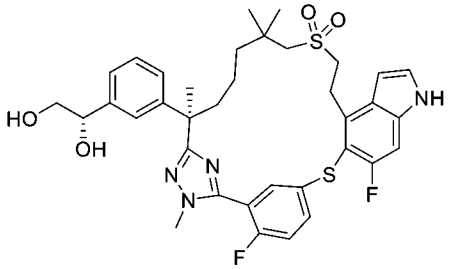


【1459】 步驟C：按照針對**實例269**之步驟B描述之反應條件，使用(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸(此實例之步驟B產物，40 g，54.3 mmol)製備標題化合物。在硫醚氧化成亞碸之後，形成之混合物(20 g)藉由以下SFC條件分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中]=60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.7分鐘；樣品溶液：418 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：1 mL。移除不想要之非鏡像異構物，第一溶析物(4 g，非鏡像異構物1)。使第二溶析物(13 g)進一步水解為化合物**269** (10.9 g，非鏡像異構物2，白色固體)。使22 mg第三溶析物(自此反應分離，共0.874 g)進一步水解為標題化合物(化合物301，20 mg，白色固體)。

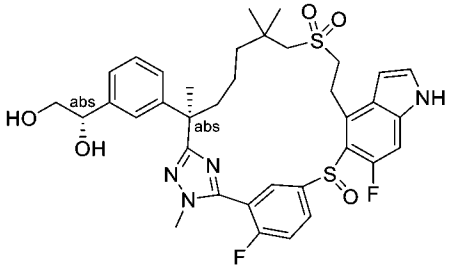
化合物301：LC-MS: MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.43分鐘(LC-MS方法008)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H),

3.25-3.15 (m, 3H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例302. 化合物302A. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇



化合物302B. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



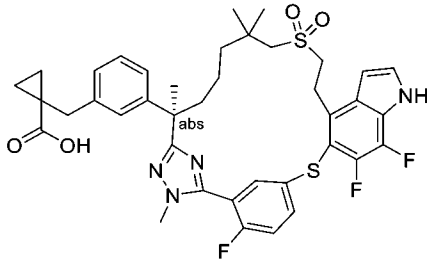
【1460】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(S)-1-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯(2.5 g，4.73 mmol)，執行以下反應程序順序：針對**實例204**描述之步驟A至C，**實例301**之步驟B (雙鍵還原)，實例**204**之步驟E及F (吲唑保護及硫化物鏡像選擇性氧化)，以及最後實例**204**之步驟G及H (移除保護基Ts及乙酸酯水解)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物302B，46.6 mg)。化合物302A (33.7 mg)係來自**實例301**之相應步驟

B之中間物(使用100 mg此中間物)之水解產物(按照**實例204**之步驟H之條件)。

化合物302A：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.76 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm。

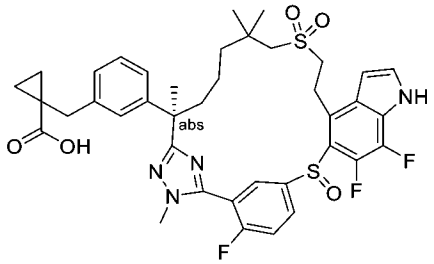
化合物302B：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.13分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (bs, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08-0.99 (m, 1H) ppm。

實例303. 化合物303A. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



化合物303B. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物2



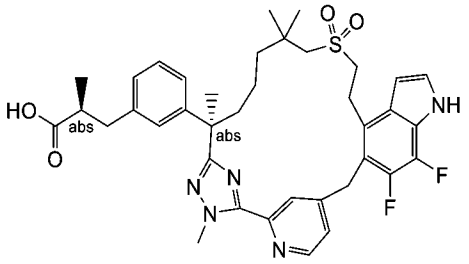
【1461】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，380 mg，0.765 mmol)，按照反應順序(針對**實例204**描述之步驟A至D、F及H)得到呈白色固體之標題化合物(化合物303B，8.2 mg)。化合物303A (7.3 mg)係來自**實例204**之相應步驟D之中間物(使用30 mg此中間物)之水解產物(按照**實例204**之步驟H之條件)。

化合物303A：LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.54分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 8H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.76-0.72 (m, 2H) ppm。

化合物303B：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.28分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.74 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.47-

1.38 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H) ppm。

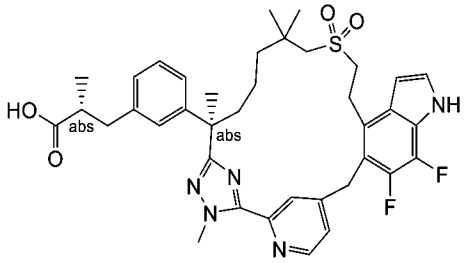
實例304. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1462】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.18 g，0.371 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，0.15 g，0.37 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物304，25 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65-1.43 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.09 1.07 (m, 6H) ppm。

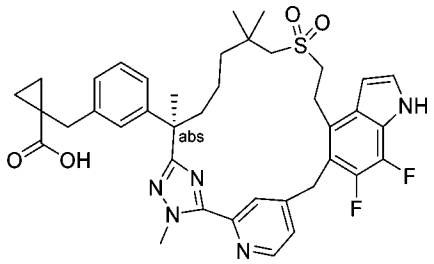
實例305. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



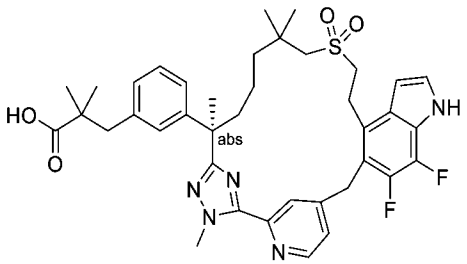
【1463】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，489 mg，1.01 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，400 mg，1.01 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物305，53 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 5H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 6H) ppm

實例306. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



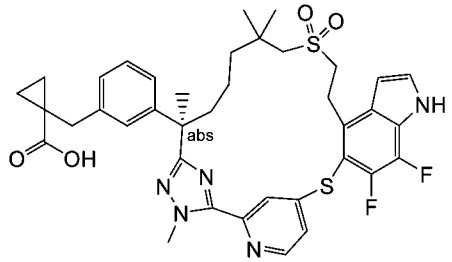
【1464】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，160 mg，0.322 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，128 mg，0.322 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物306，3.6 mg)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 5H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 5H), 1.18-1.11 (m, 5H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.72-0.71 (m, 2H) ppm。

實例307. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

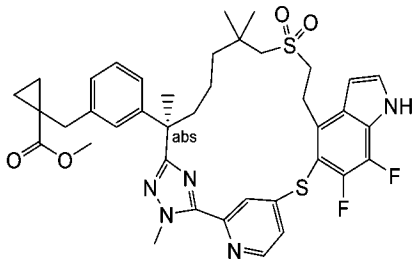


【1465】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，0.20 g，0.404 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，0.16 g，0.404 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物307，29 mg)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 9H) ppm。

實例308. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸

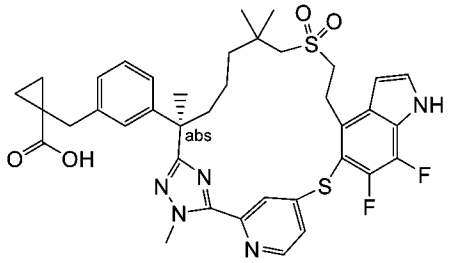


1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



【1466】 步驟A. 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，400 mg，0.805 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，500 mg，1.2 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D)得到呈白色固體之標題化合物(120 mg)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法021)。

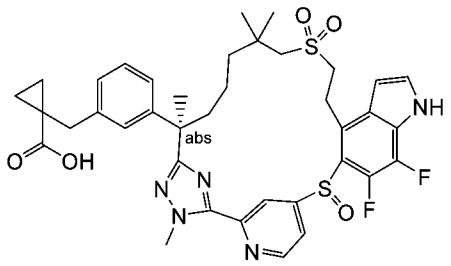
化合物308. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1467】 步驟B. 步驟A之產物(10 mg，0.013 mmol)進行針對**實例6**之步驟F描述之條件，得到呈白色固體之標題化合物(5.2 mg，53%)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.53分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* =

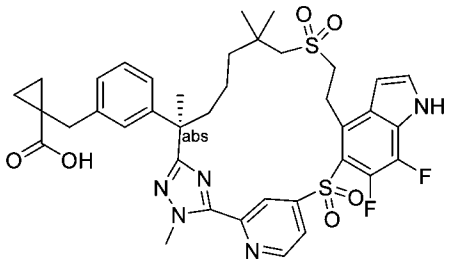
2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34-1.09 (m, 8H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.74-0.64 (m, 2H) ppm。

實例309. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物2

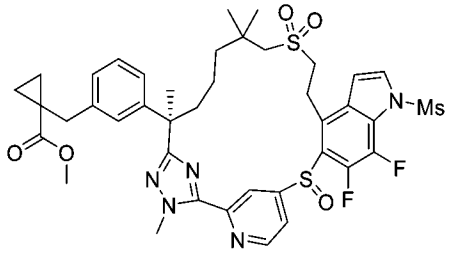


【1468】 來自**實例308**之步驟A之產物(110 mg，0.147 mmol)進行針對**實例204**之步驟F描述之條件，得到標題化合物之甲酯(60 mg)。然後根據**實例204**之步驟H中描述之條件使15 mg此甲酯水解，得到呈白色固體之標題化合物(化合物309，6.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.57 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26-6.54 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.51 -2.22 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.55-1.25 (m, 8H), 1.09-1.01 (m, 6H), 0.65 (m, 2H) ppm。

實例310. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸

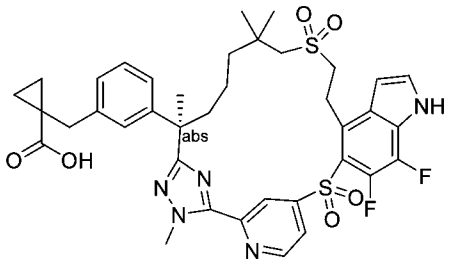


1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



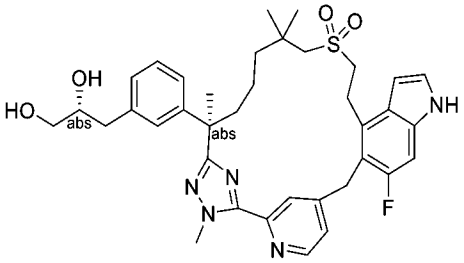
【1469】 步驟A：在室溫下向1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(實例**309**之甲酯，40 mg，0.052 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.036 mL，0.26 mmol)及甲磺醯氯(0.0081 mL，0.11 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法(20 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(36 mg，82%)。LC-MS: MS (ESI): 842 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：3.33分鐘(LC-MS方法46)。

化合物310：1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1470】 步驟B：來自步驟A之產物(34 mg，0.04 mmol)進行**實例180**之步驟C中描述之反應條件，然後進行在**實例34**之步驟D中描述之條件，得到呈白色固體之標題化合物(2.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法46)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 11.92 (brs, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 6H), 1.52-1.33 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.12-0.96 (m, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H) ppm。

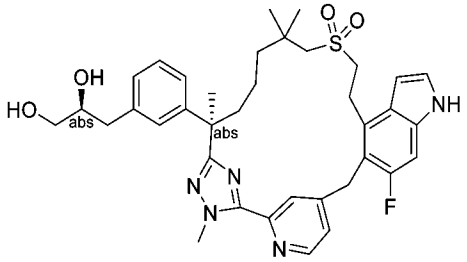
實例311. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1471】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，220 mg，0.405 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-

吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，153 mg，0.405 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物311，7.8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 4.20-4/12 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.230-1.20 (m, 4H), 1.08 (s, 3H) ppm。

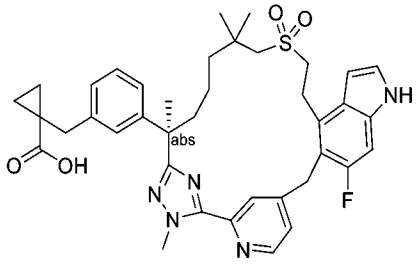
實例312. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1472】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-15，260 mg，0.479 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，237 mg，0.628 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物312，54 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，

純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.34-4.31 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.62-1.38 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

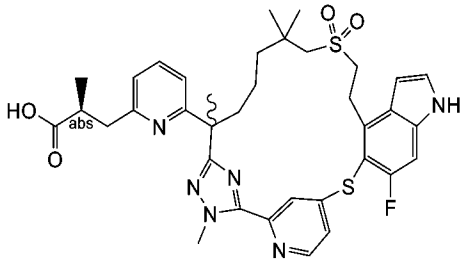
實例313. 1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



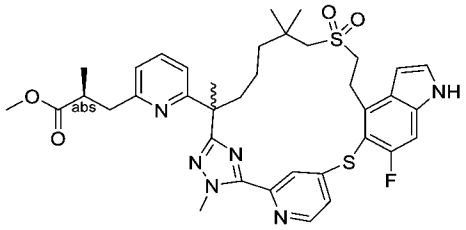
【1473】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，230 mg，0.463 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，228 mg，0.602 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物313，35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J*

= 15.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 4H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H) ppm。

實例314. (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



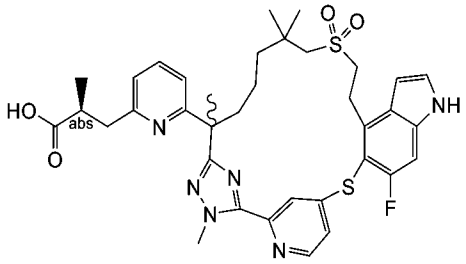
3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1474】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-2，950 mg，1.96 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，853 mg，2.15 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D)得到呈白色固體之標題

化合物(230 mg)。LC-MS: MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，純度：76% (214 nm)，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法022)。

化合物314A及314B：(2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



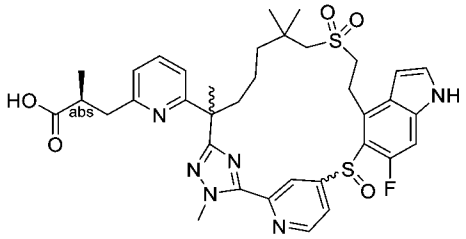
【1475】 步驟B：來自步驟A之產物(50 mg，0.070 mmol)進行**實例204**之步驟G中描述之反應條件，得到標題化合物之非鏡像異構物混合物(25 mg，51%)。此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.64分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。第一溶析物(1.9 mg，8%)命名為化合物314A；第二溶析物(4.3 mg，17%)命名為化合物314B。

化合物314A：LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.32分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

化合物314B：LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯

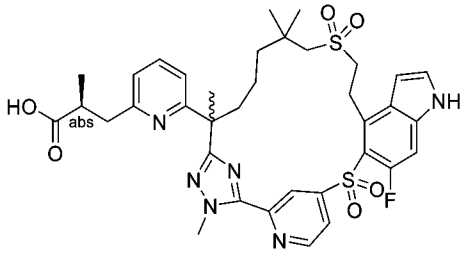
留時間：1.38分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 3H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例315. 化合物315A及315B (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4



及

化合物315E (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸。



【1476】 來自**實例314**之步驟A之產物(150 mg，0.2 mmol，純度：76%)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.86分鐘；樣品

溶液：40 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。第一溶析物(41 mg，36%)進行針對**實例204**之步驟E、F及步驟G描述之條件(以此次序)，得到混合物。然後此混合物藉由逆相手性製備型HPLC分離，得到化合物315E (第一(溶析最快)峰，0.8 mg，白色固體)、化合物315A (第二峰，3.0 mg，白色固體)及化合物315B (第三峰，3.1 mg，白色固體)。

【1477】 來自SFC手性分離之第二溶析物(48 mg，33%)進行針對**實例204**之步驟E、F及步驟G描述之條件(以此次序)，得到混合物。然後此混合物藉由逆相製備型HPLC分離，得到化合物315C (1.0 mg，白色固體)及315D (5 mg，白色固體)。

化合物315A：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.65-1.30 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H) ppm。

化合物315B：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.67分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 4H), 2.89-2.54 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.86-0.83 (m, 5H), 0.90-0.80 (m, 1H) ppm。

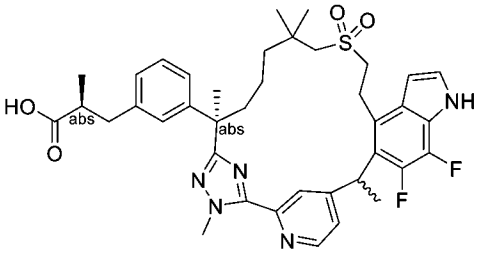
化合物315C：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.41分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (brs, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.70-3.60 (s, 1H), 3.23-3.07 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.65-1/45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.07-1.00 (m, 5H), 0.95-0.89 (m, 1H) ppm。

化合物315D：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.41分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.82 (s , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.20-2.91 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.95-1.89 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 3H), 1.35-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H), 0.93-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物315E：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.3 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 6H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H) ppm。

實例316. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



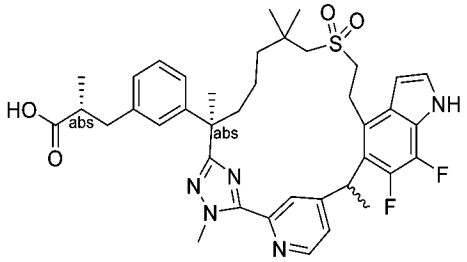
【1478】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，425 mg，0.877 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，360 mg，0.877 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之混合物。然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.15分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：3 ml。第一溶析物(38 mg，白色固體)命名為化合物316A，且第二溶析物(48 mg，白色固體)命名為化合物316B。

化合物316A：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.66-6.65 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 9H) ppm。

化合物316B：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯

留時間：1.47分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7. 10 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.60-6.59 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例317. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



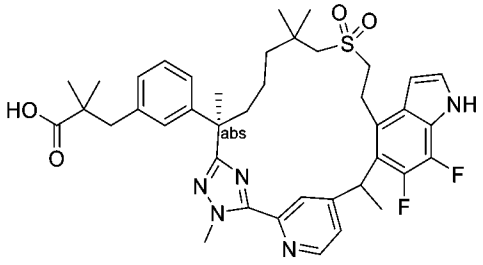
【1479】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.17 g，0.34 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，0.15 g，0.366 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之混合物。然後此混合物藉由製備型逆相HPLC分離。第一溶析物(21 mg，白色固體)命名為化合物317A，且第二溶析物(17 mg，白色固體)命名為化合物317B。

化合物317A：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯

留時間：1.49分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H) 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77 -4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 9H) ppm。

化合物317B：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.39-1.29 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例318. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



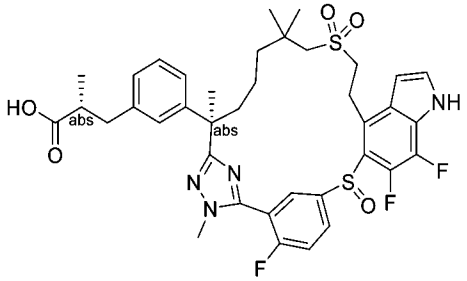
【1480】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，0.36 g，0.722 mmol)，且將步驟A中之5-((4-

溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，0.32 g，0.78 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之非鏡像異構混合物。然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(+0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.15分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：3 ml。第一溶析物(43 mg，白色固體)命名為化合物318A，且第二溶析物(37 mg，白色固體)命名為化合物318B。

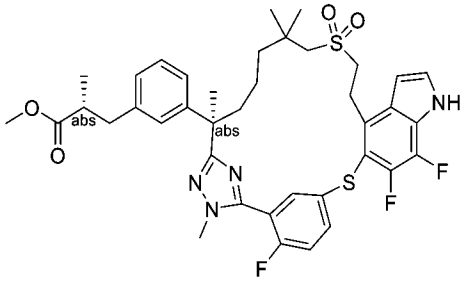
化合物318A：LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 13H) ppm。

化合物318B：LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 6H), 1.10-1.09 (m, 6H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例319. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



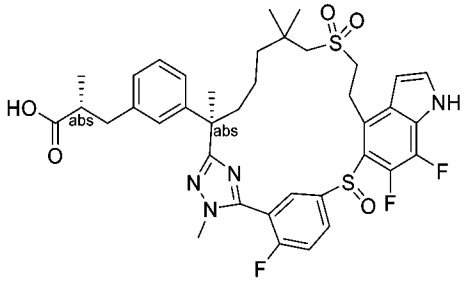
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1481】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，3.60 g，7.42 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，3.20 g，7.42 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B)，得到呈微黃色固體之標題化合物(1.2 g)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：87% (214 nm)，滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法43)。

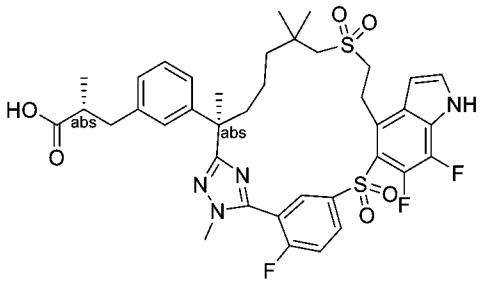
化合物319 (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三

十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2

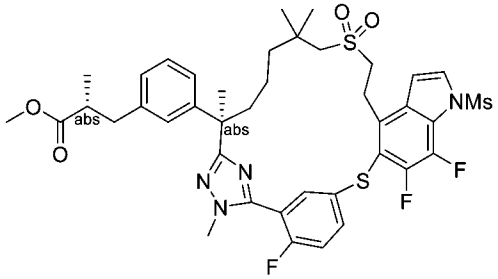


【1482】 步驟B：將**實例204**之步驟F中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟E產物)更換為步驟A產物(1.20 g，1.59 mmol)，按照反應程序順序實例**204**之步驟F及H，得到呈白色固體之標題化合物(322 mg)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.35分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.96 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55-1.30 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 7H) ppm。

實例320. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

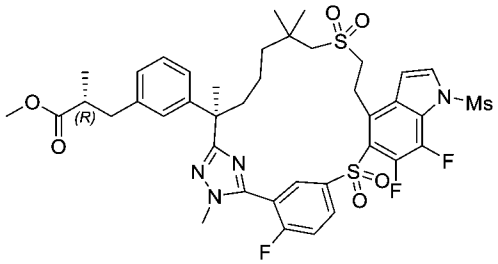


(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



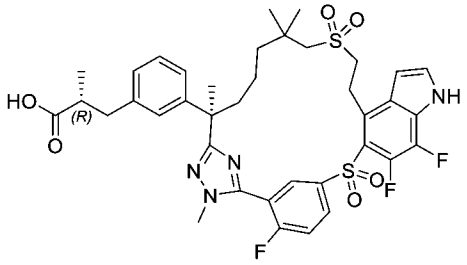
【1483】 步驟A. 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(來自**實例319**之步驟A之產物，220 mg，0.292 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(0.20 mL，1.46 mmol)及甲磺醯氯(0.046 mL，0.584 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，用水(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將分離之有機層用水(2 x 30 mL)、鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。由於殘餘了大量起始材料，此洗滌程序重複4次，直到所有起始材料消失。然後粗品藉由急速管柱層析法(用含0~45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg，82%)。LC-MS: MS (ESI): 831 m/z $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法42)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1484】 步驟B：向來自步驟A之產物(200 mg，0.241 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(104 mg，0.602 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將分離之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(120 mg，58%)。LC-MS: MS (ESI): 863 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法42)。

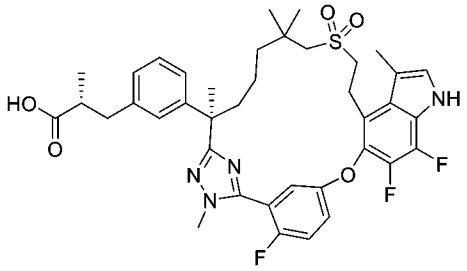
化合物320：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



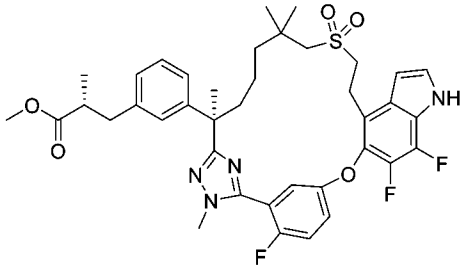
【1485】 步驟C：向來自步驟B之產物(120 mg，0.139 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10 mg，0.417 mmol)在水(2 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌2天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將分離之有機層用水、然後鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆相*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，47%)。LC-MS: MS (ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.30 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例321. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



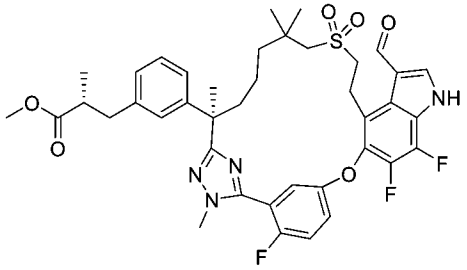
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1486】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.50 g，1.03 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為

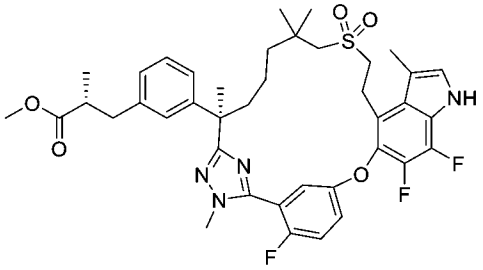
5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物14-2，728 mg，1.34 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D)製備呈白色固體之標題化合物(128 mg)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.66分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法032)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-17-甲醯基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



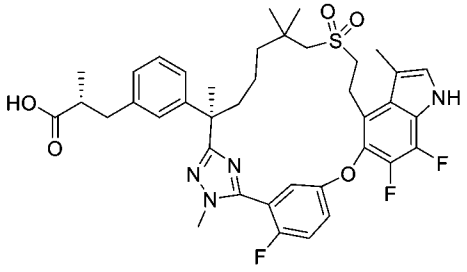
【1487】 步驟B：在0°C下向二甲基甲醯胺(50 mL)中滴加氧氯化磷(0.32 mL，3.39 mmol)。然後將溶液用(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(步驟A產物，500 mg，0.679 mmol)處理。將反應在室溫下攪拌1小時。將混合物用200 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL x 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0~80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(410 mg，79%)。LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，純度：71% (214 nm)，滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法45)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1488】 步驟C：向步驟B產物(410 mg，0.536 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(57 mg)。將反應在氫氣氛圍下在室溫下攪拌4小時。將混合物過濾且濃縮濾液。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，87%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法45)。

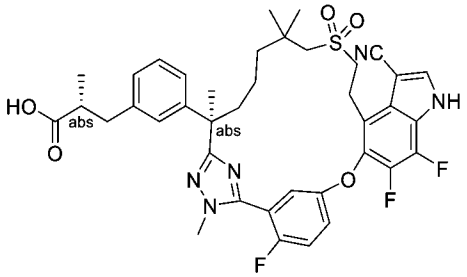
化合物321：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



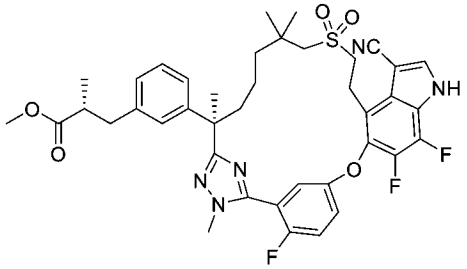
【1489】 步驟D：向來自步驟C之產物(350 mg，0.466 mmol)在甲醇(20 mL)、四氫呋喃(10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(98 mg，2.33 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用100 mL水稀釋，用1N鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(153 mg，44%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03-

7.01 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 11H) ppm。

實例322. (2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



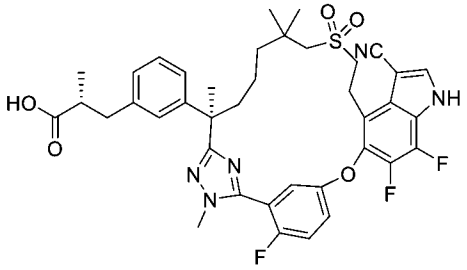
(2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1490】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(來自**實例321**之步驟A產物，250 mg，0.339 mmol)在二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且冷卻(-50°C)之溶液中添加氯磺醯異氰酸酯(0.059 mL，0.679 mmol)。將反應在-20°C下攪拌2小時，用100 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到

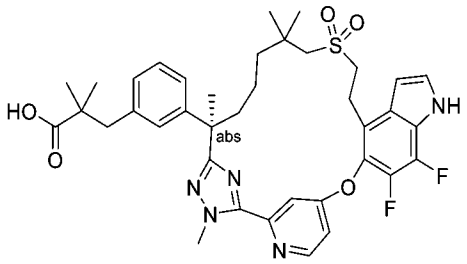
呈無色液體之標題化合物(110 mg，43%)。LC-MS: MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法44)。

化合物322.(2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



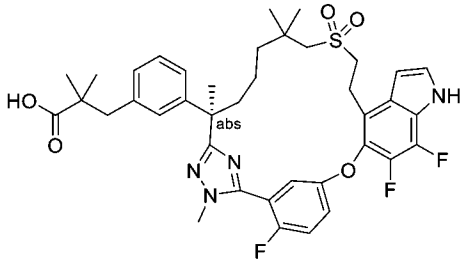
【1491】 步驟B：向步驟A產物(130 mg，0.171 mmol)在四氫呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(36 mg，0.853 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用60 mL水稀釋，用鹽酸溶液酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(96 mg，75%)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.42分鐘(LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2..62-2.55 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 10H) ppm。

實例323. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



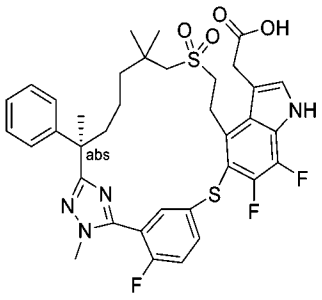
【1492】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.75 g，5.52 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，2.20 g，5.52 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物323，78 mg)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.05分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.75 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.40 -3.33 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 9H), 0.94 (s, 3H) ppm

實例324. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

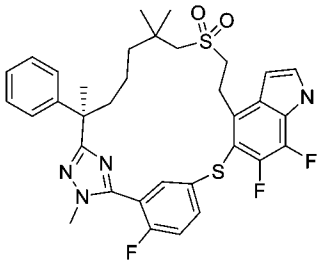


【1493】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，600 mg，1.20 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，500 mg，1.20 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物324，40 mg)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.35 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.71-6.59 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.40-3.32 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 13H) ppm。

實例325. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

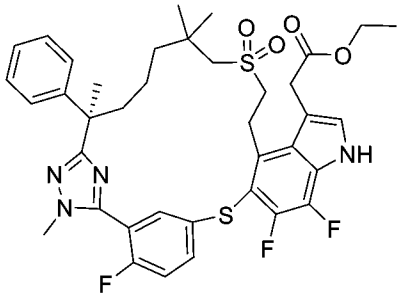


(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-12,12-二氧化物



【1494】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.16 g，3.01 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，1.30 g，3.01 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D)製備呈白色固體之標題化合物(化合物325，300 mg)。LC-MS: MS (ESI): 653 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘；純度：83% (254 nm) (LC-MS方法45)。

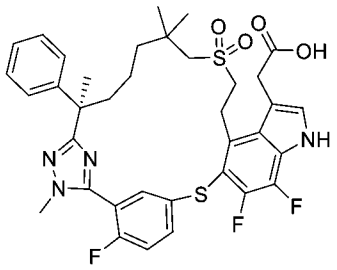
2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1495】 步驟B：向步驟A產物(30 mg，0.0460 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加重氮乙酸乙酯(0.0095 mL，0.092 mmol)及三氟甲磺酸銅(ii) (1.7 mg，0.0046 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用20 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.3 mg，16%)。

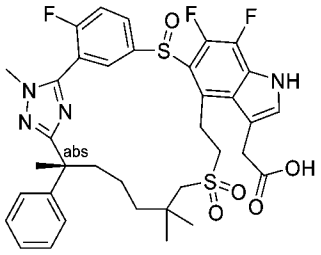
LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法45)。

化合物325. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

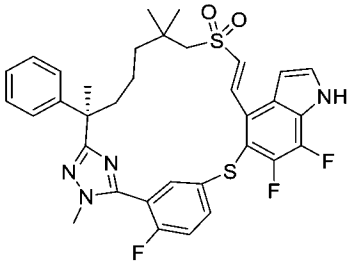


【1496】 步驟C：向步驟B產物(5.3 mg，0.0072 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.5 mg，0.036 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型TLC (用30:1 二氯甲烷:甲醇溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.3 mg，65%)。LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.36 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 6H), 0.93-0.90 (m, 1H) ppm。

實例326. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2

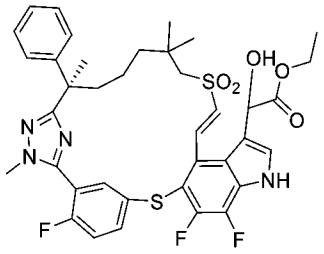


(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯12,12-二氧化物



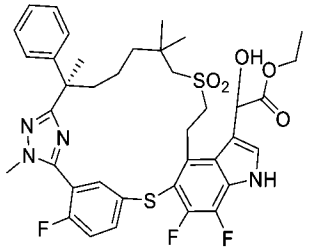
【1497】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，3.57 g，9.28 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，4.00 g，9.28 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – C)製備呈黃色固體之標題化合物(1.6 g)。LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法030)。

2-羥基-2-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-17-基]乙酸乙酯



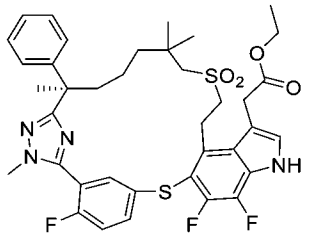
【1498】 步驟B：向來自步驟A之產物(1.35 g，2.07 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(50%在甲苯中) (1 mL)及碘化鎂(58 mg，0.207 mmol)。將反應在40°C下攪拌4天。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(850 mg，55%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.41分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法041)。

2-羥基-2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



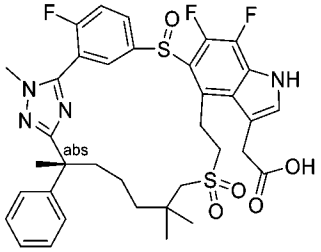
【1499】 步驟C：向來自步驟B之產物(850 mg，1.13 mmol)在乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(250 mg)。將反應在氫氣氛圍下在50°C下攪拌7小時。將混合物過濾，且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(370 mg，43%)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.39分鐘；純度：87% (214 nm) (LC-MS方法030)。

2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1500】 步驟D. 向步驟C產物(370 mg，0.490 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加四碘化二磷(647 mg，0.980 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜，用飽和亞硫酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用二氯甲烷(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(10 mL)稀釋。將分離之有機層用乙酸乙酯洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(325 mg，90%)。LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.21分鐘；純度：71% (214 nm) (LC-MS方法030)。

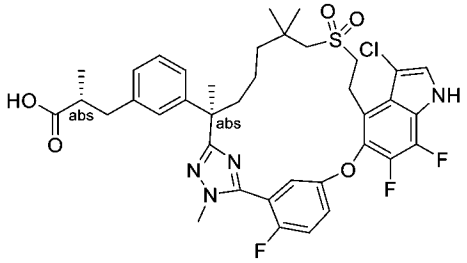
化合物326：2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2



【1501】 步驟E. 將1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(**實例309**之甲酯)更換為來自步驟D之產物(370 mg，0.5 mmol)，按照反應程序順序(**實例310**之步驟A，然後**實例204**之步驟F及步驟H)，得到呈白色固體之標題化合物(1.0 mg)。LC-MS: MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法47)。

實例327. 2R)-3-[3-[(6R)-17-氯-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

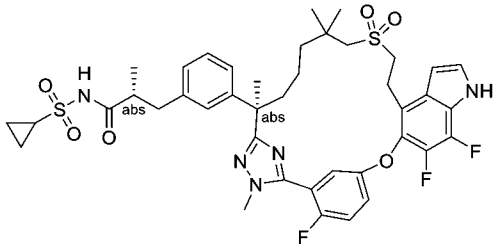


【1502】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例321**之步驟A產物，100 mg，0.136 mmol)在1,4-二噁烷(5 mL)及四氫呋喃(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(15 mg，0.0746 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(20 mL)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗(2R)-3-[3-[(6R)-17-氯-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(70 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【1503】 向上述粗產物(70 mg，0.0908 mmol)在四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(11 mg，0.454 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用5 mL水淬滅，用鹽酸(1 M)酸化至pH約5-6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物327，25 mg，25%，兩個步驟)。LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.53分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 6H),

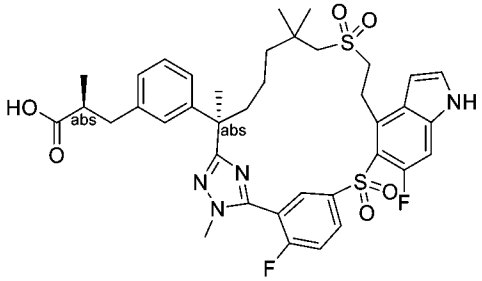
1.04 (d, J = 4.0 Hz, 3H) ppm。

實例328. (2R)-N-環丙基磺醯基-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺



【1504】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(**實例200**，200 mg，0.277 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(530 mg，2.77 mmol)在二甲基甲醯胺(6 mL)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(254 mg，2.08 mmol)及環丙烷磺醯胺 (502 mg，4.16 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌16小時，用水(80 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到粗產物(110 mg)，其藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物328，42 mg，18%)。LC-MS: MS (ESI): 826 m/z $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.68 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 3H), 1.18-1.11 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 6H), 1.02-0.90 (m, 4H) ppm

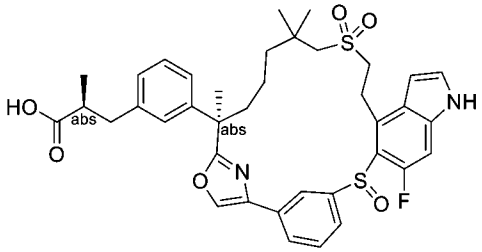
實例329. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



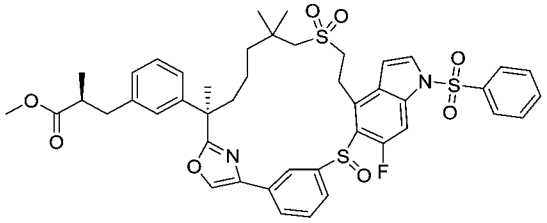
【1505】 將(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例320**之步驟A產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (**實例204**之步驟F產物，900 mg，0.98 mmol)，按照針對**實例320**描述之反應程序順序(步驟B及C)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物329，241 mg)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91-3.76 (m, 5H), 3.59-3.38 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H) ppm。

實例330. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-4-氧雜-

12λ6,24λ4-二 硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

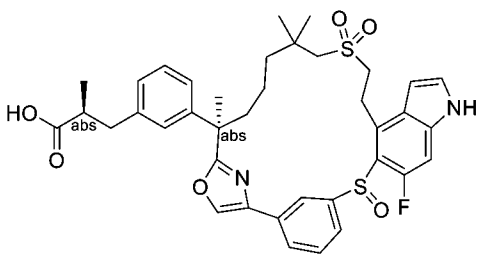


(2S)-3-(3-((13R,Z)-4⁶-氟-9,9,13-三 甲 基-3,7,7-三 側 氧 基-4¹-(苯 基-磺 醯 基)-4¹H-3,7-二硫雜-1(4,2)-噁唑-4(5,4)-吲哚-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之非鏡像異構物2



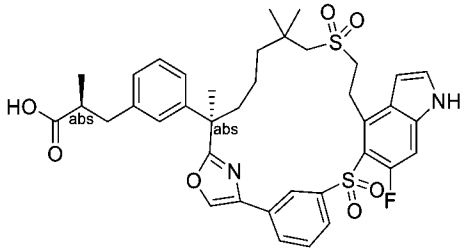
【1506】 步驟A：將**實例192**之步驟A中之2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為2-溴-1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮(3.05 g，5.24 mmol)，按照反應程序順序(**實例192**之步驟A、B、C，隨後**實例6**之步驟B、C、D，然後**實例204**之步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(210 mg)。LC-MS: MS (ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘；純度：96% (254 nm) (LC-MS方法42)。

化合物330. (S012978，REQ-00819). (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三 側 氧 基-4-氧 雜-12λ6,24λ4-二 硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



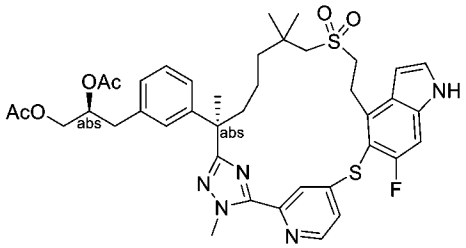
【1507】 步驟B：來自上述步驟A之產物(170 mg，0.2 mmol)按照**實例46**之步驟C及步驟H中描述之條件(以此次序)進行脫保護及水解，得到呈白色固體之標題化合物(26 mg)。LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.65-8.63 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.40-7.35 (m 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.92-6.90 (s, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.32 -3.00 (m, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 5H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

實例331. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24,24-四側氧基-4-氧雜-12λ6,24λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



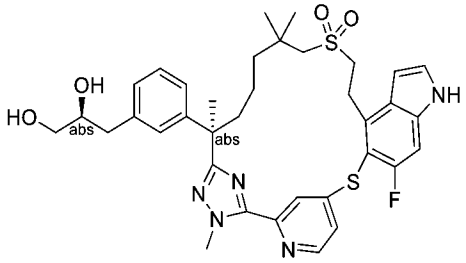
【1508】 (2S)-3-(3-((13R,Z)-4^6-氟-9,9,13-三甲基-3,7,7-三側氧基-4^1-(苯基-磺醯基)-4^{1}H-3,7-二硫雜-1(4,2)-噁唑-4(5,4)-吲哚-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例330**之步驟A產物，40 mg)進行**實例**320之步驟B中描述之反應條件，然後進行**實例**46之步驟C及F中描述之條件(以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物331，0.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。

實例332. 乙酸(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



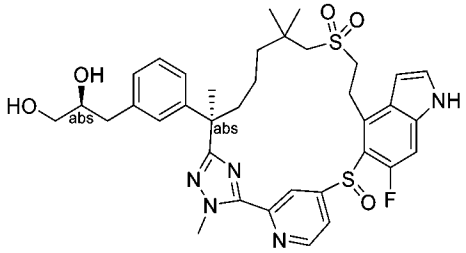
【1509】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物137-15，2 g，3.68 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.75 g，4.42 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A－C，然後**實例301**之步驟B)製備呈白色固體之標題化合物(化合物332，360 mg)。LC-MS: MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例333. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1510】 向乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，15 mg，0.0193 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.1 mL，0.1 mmol，1 M在水中)。將反應在室溫下攪拌4小時，用1M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物333，9.6 mg，72%)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 4H), 1.34-1.17 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

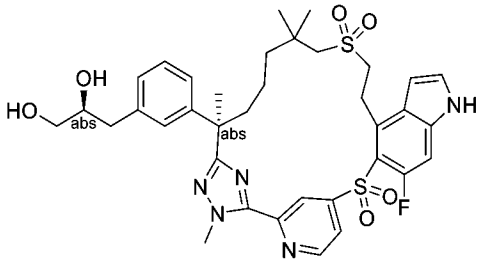
實例334. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1511】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-

[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，100 mg，0.129 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物334，5.3 mg)。在步驟F中在以下條件下加入手性SFC分離以進行產物純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7分鐘；樣品溶液：40 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：3 ml。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99-8.60 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.04 (m, 6H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.65-2.44 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.38-1.06 (m, 7H) ppm

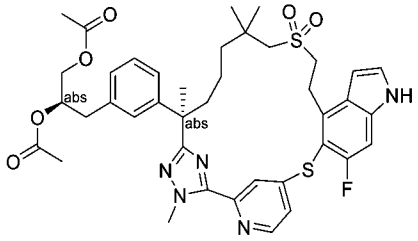
實例335. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1512】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮

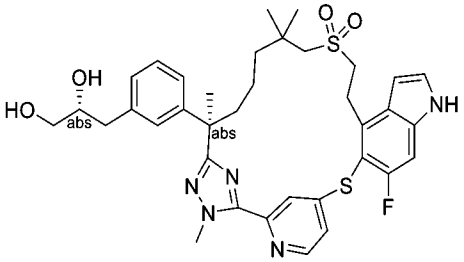
雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，100 mg，0.129 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E，然後實例180之步驟C，以及實例6之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物335，4.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 320-3.10 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm。

實例336. 化合物336A 乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



及

化合物336B. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇

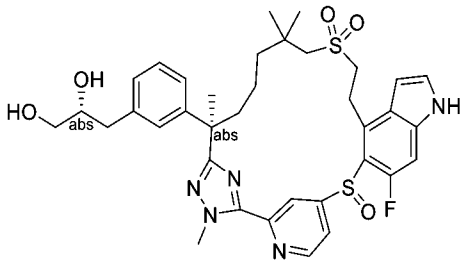


【1513】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，3 g，5.52 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，3.9 g，7.24 mmol)，按照反應程序順序(針對實例6描述之步驟A – C，然後 實例301之步驟B)，得到化合物336A (337 mg，白色固體)及化合物336B (19 mg，白色固體)。化合物336B源自實例301之相應步驟B中由甲苯磺醯肼引起之脫保護。

化合物336A：LC-MS: MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.18分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91-0.82 (m, 1H) ppm。

化合物336B：LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.35-1.15 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H) ppm。

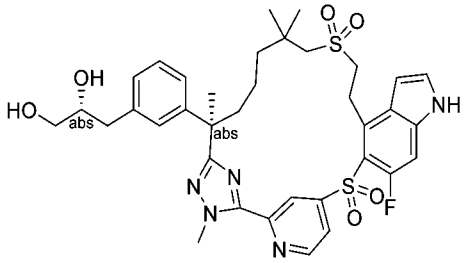
實例337. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1514】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(來自實例204之步驟D之產物)更換為乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例336A**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物337，2.3 mg)。在以下條件下將手性SFC分離加入到步驟F之純化階段中：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.6分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在30 ml甲醇中；注入體積：2 ml。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.49 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.00 (m, 5H), 6.62-6.56 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.83-3.36 (m, 6H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.90-2.37 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.59-0.96 (m, 11H) ppm。

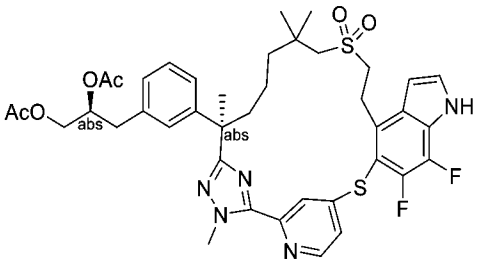
實例338. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



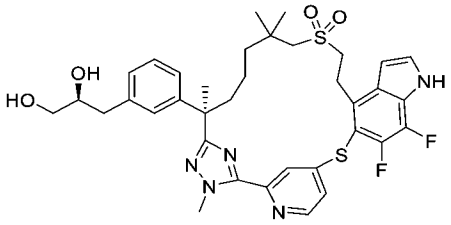
【1515】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例336A**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E，然後實例180之步驟C，以及實例6之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物338，2.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09-6.98(m, 3H) (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.76 (dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.69-1.38 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm。

實例339. 乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



【1516】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-15，2 g，3.68 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.83 g，4.42 mmol)，按照反應程序順序(針對實例6描述之步驟A－C，然後 實例301之步驟B)，得到標題化合物(化合物339，450 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.82(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.89-1.87 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

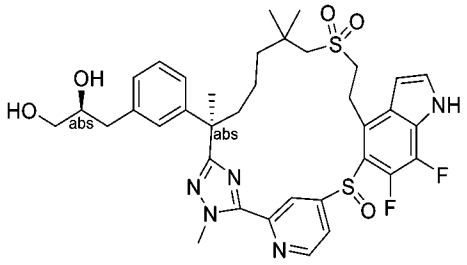
實例340. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1517】 向乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-

12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例339**，15 mg，0.0189 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.1 mL，1 M在H_2O中)。將反應在室溫下攪拌4小時。將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將分離之有機相用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物340，9.2 mg，69%)。LC-MS: MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.448-7.42 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

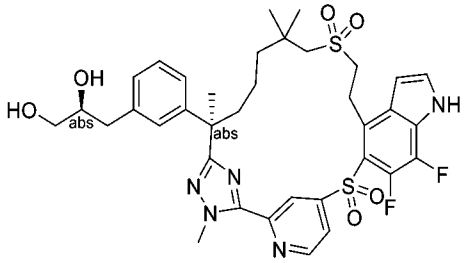
實例341. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1518】 將實例204之步驟F中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟E產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-

五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例339**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物341，2.3 mg)。在以下條件下將手性SFC分離加入到步驟F中之純化階段中：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.7分鐘；樣品溶液：35 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：1 ml。LC-MS: MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.70 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-6.88 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.79-3.56 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.62-2.37 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.63-1.38 (m, 4H), 1.35-1.00 (m, 7H) ppm。

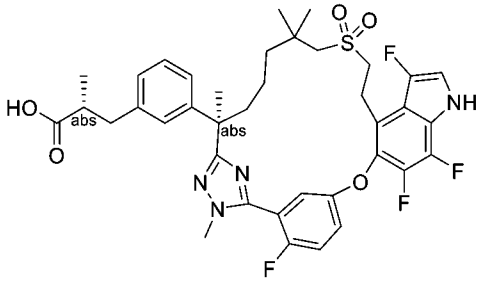
實例342. 2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



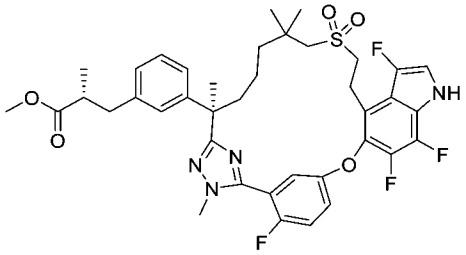
【1519】 將實例320之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-

基]苯基]丙基]酯(實例339，120 mg，0.15 mmol)，按照反應程序順序(實例320之步驟A，然後實例180之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物342，10.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.30-3.02 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm。

實例345. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

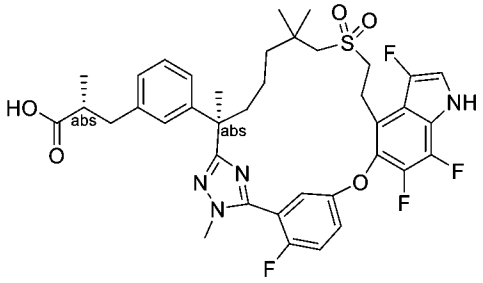


【1520】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(實例321之步驟A產物，400 mg，0.54 mmol)在乙腈(8 mL)及吡啶(4 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加Selectfluor™ (385 mg，1.09 mmol)。將反應在0℃下攪拌1小時，用水(20 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 ml)萃取。將合併之有機層用1 N鹽酸(10 ml)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，然後進行製備型手性SFC純化，得到呈固體之標題化合物(27 mg，6.6%)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法47)。

SFC純化條件：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：(R,R)-WHELK 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 75/25；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：8.94分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在30 ml乙醇中。注入體積：4.5 ml。

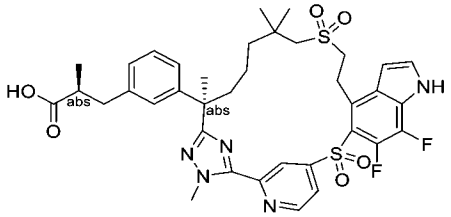
化合物345. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1521】 步驟B：向來自步驟A之產物(27 mg，0.0358 mmol)在四氫呋喃(0.9 mL)、甲醇(0.3 mL)及水(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(7.5 mg，0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌且濃縮。將殘留物冷凍乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 741 *m/z* $[M+H]^+$，

滯留時間：1.65分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.40-3.23 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 7H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

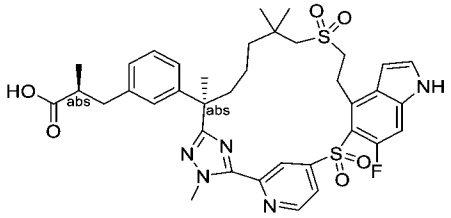
實例346. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1522】 將實例320之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例267**之步驟A產物，200 mg，0.272 mmol)，按照反應程序順序(**實例320**之步驟A，然後實例180之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物346，18 mg)。LC-MS: MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H),

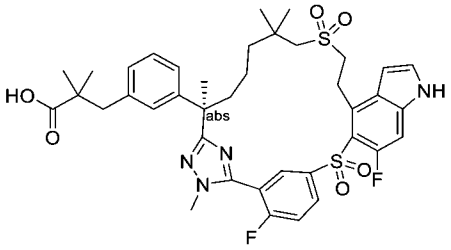
2.33-2.25 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例347. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

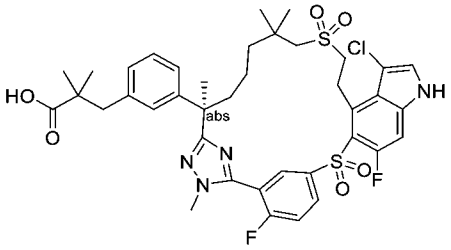


【1523】 將**實例204**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，19.6 g，49.52 mmol)，使用反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至E，然後**實例180**之步驟C及E)製備標題化合物(化合物347，0.74 g，白色固體)。(注意：僅使用了2.78 g**實例204**之相應步驟E產物)。LC-MS: MS (ESI): 736 m/z $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.52-2.43 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例348. 化合物348A. 3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



化合物348B. 3-[3-[(6R)-17-氯-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



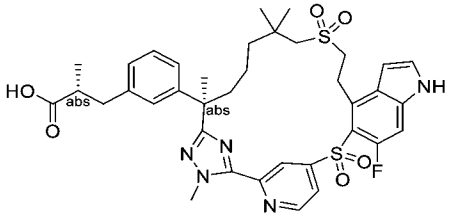
【1524】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，6.70 g，13.4 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序步驟A至E，然後針對**實例320**描述之反應程序順序步驟B及C得到化合物348A (6.6 mg，白色固體)及化合物348B (5.8 mg，白色固體)。

化合物348A：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.37-2.40 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.59-1.40 (m, 3H), 1.31-1.20 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 6H) ppm。

化合物348B：LC-MS: MS (ESI): 801 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41-8.34 (m,

2H), 7.63 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 4.26-3.84 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.33-1.22 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 6H) ppm。

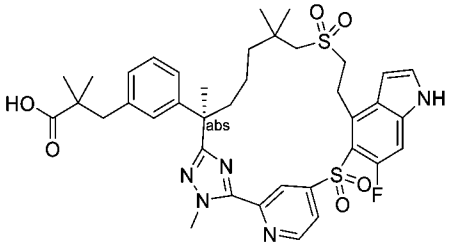
實例349. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1525】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例231**之步驟A產物，0.38 g，0.52 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟E，然後實例**180**之步驟C及F)，得到化合物349 (35 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法016)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.58-1.35 (m,

3H), 1.23-1.19 (m, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

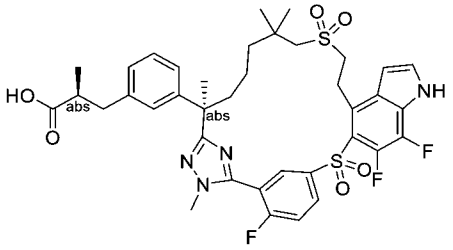
實例350. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1526】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-di甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.00 g，4.01 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.91 g，4.81 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B，**實例204**之步驟E，以及最後**實例320**之步驟B及C)，得到標題化合物(化合物350，64 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (brs, 1H), 11.84 (brs, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 6H) ppm。

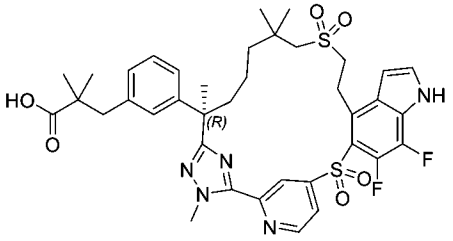
實例351. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-

四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1527】 將**實例204**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，1.00 g，1.79 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至D，然後**實例320**之步驟A、B及C)，得到標題化合物(30 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 5H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm

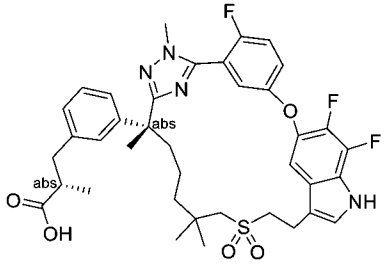
實例352. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



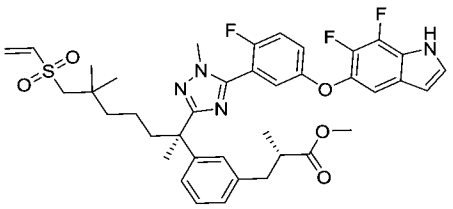
【1528】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更

換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.30 g，2.61 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，1.4 g，3.39 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序步驟A至C，然後針對**實例301**描述之反應程序順序步驟B，針對**實例180**描述之反應程序順序步驟C以及最後針對**實例6**描述之反應程序順序步驟F (對於酯之水解及甲磺醯基吲哚之脫保護)提供標題化合物(化合物352，9 mg，白色固體)。吲哚之甲磺酸酯保護在**實例204**之相應步驟B時藉由使用2.4當量之甲磺醯氯同時完成。LC-MS: MS (ESI): 768 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 6H) ppm。

實例353. (2S)-2-甲基-3-[3-[(12R)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]丙酸

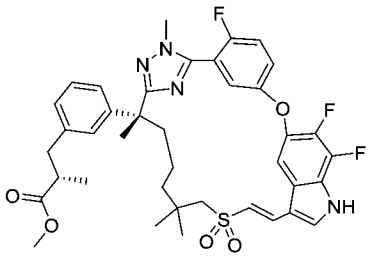


(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1529】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.70 g，1.44 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-17，0.74 g，1.59 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至B)，得到呈白色固體之標題化合物(0.69 g)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法040)。

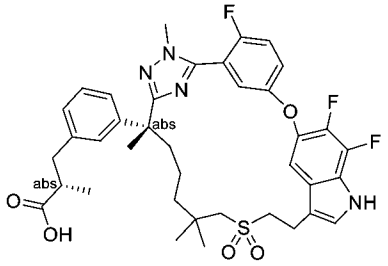
(2S)-2-甲基-3-[3-[(12R,19E)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,19,21,24,27-癸烯-12-基]苯基]丙酸甲酯



【1530】 步驟B：向來自步驟A之產物(350 mg，0.475 mmol)在二甲基甲醯胺(315 mL)及二甲亞碸(35 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銅(II) (156 mg，0.86 mmol)及乙酸鈀(II) (21 mg，0.095 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(24 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(75 mg，20%)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z*

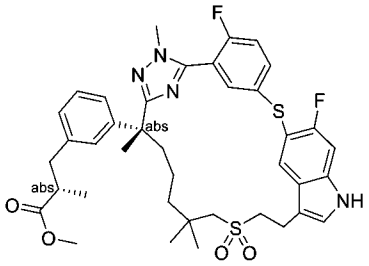
$[M+H]^+$，純度：92% (254 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法003)。

化合物353：(2S)-2-甲基-3-[3-[(12R)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]丙酸

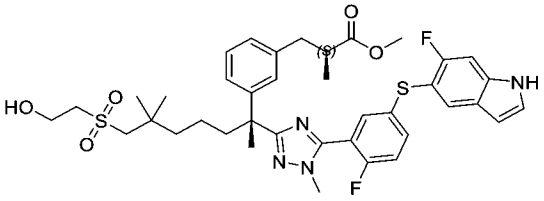


【1531】 步驟C：將(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例6**之步驟C產物)更換為來自此實例之步驟B之產物，按照在**實例6**中描述之反應程序順序(步驟D及F)得到呈白色固體之標題化合物(50 mg)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (254 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.44 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),7.03-6.97 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.4Hz, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.30-3.15 (d, m, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 11H), 0.89-0.67 (m, 1H) ppm。

實例354. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯

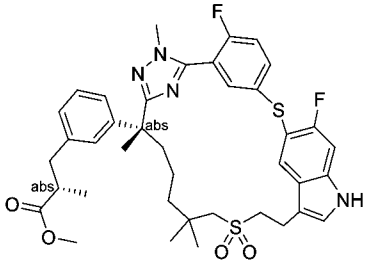


(S)-3-(3-((R)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1532】 步驟A：向(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例204**之步驟A產物，1.50 g，1.80 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕，500 mg)。將混合物在氫氣下在60℃下攪拌24小時，然後通過矽藻土墊過濾，且將濾餅用甲醇(15 mL)洗滌。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(1.10 g，66%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法34)。

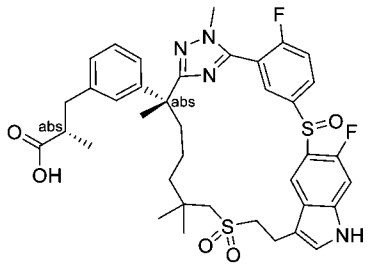
化合物354. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



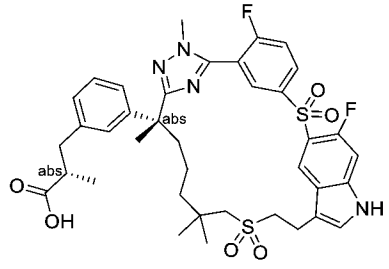
【1533】 步驟B：將**實例204**之步驟B中之(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例204**之步驟A產物)更換為此實

例之步驟A之產物(1100 mg，1.46 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟B，隨後**實例353**之步驟B，然後**實例204**之步驟D)，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37-1.21 (m, 3H), 1.18-1.00 (m, 11H) ppm。

實例355. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-2,18,18-三側氧基-2λ4,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



及化合物**355B. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-2,2,18,18-四側氧基-2λ6,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸**



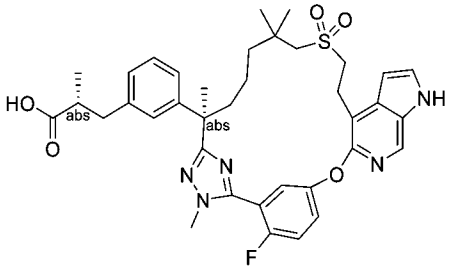
【1534】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D 產物)更換為(2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例354**，32 mg，0.0435 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E、F及H)，得到兩種標題化合物之混合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離，得到第一溶析物，化合物355A (12 mg，白色固體)及第二溶析物，化合物355B (2.5 mg，白色固體)。

化合物355A：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214nm)。滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法15)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 3H), 3.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 7H), 1.10-1.04 (m, 4H) ppm。

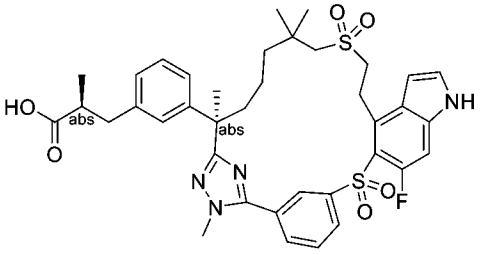
化合物355B：LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.53分鐘(LC-MS方法24)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.33-2.06 (m,1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.20-1.15 (, 7H), 1.10-1.00 (m, 4H) ppm。

實例356. (2R)-3-[3-[(6R)-28-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,22,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



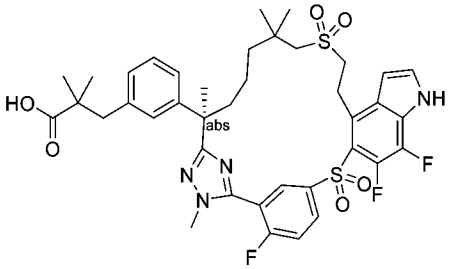
【1535】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，1.53 g，3.16 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-18，1.20 g，3.16 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物356，29 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.08-1.07 (m, 6H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例357. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1536】 將**實例6**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-13，897 mg，1.66 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟A、B、C、D、E，隨後**實例320**之步驟B，然後**實例204**之步驟G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物357，14 mg)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

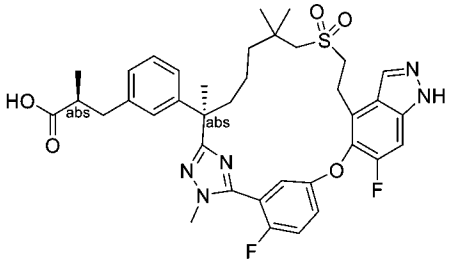
實例358. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1537】 將**實例320**之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例279**之步驟A產物，280 mg，0.365 mmol)，按照針對**實例320**描述之反應程序順序(步驟A、B及C)製備呈白色固體之標題化合物(化合物358，35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.30 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.85-3.70 (m, 5H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.86 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 6H) ppm。

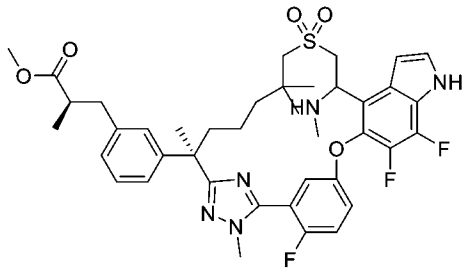
實例359. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,18,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



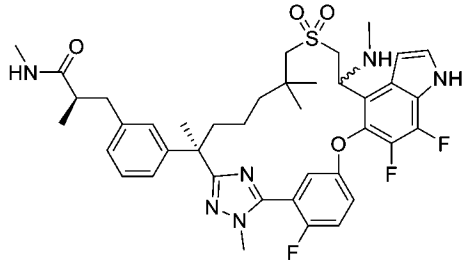
【1538】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.8 g，1.65 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-

((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-19，0.6 g，1.65 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物359，3 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.34分鐘；純度：96% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.41-1.24 (m, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 10H) ppm。

實例360. 化合物360A.(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

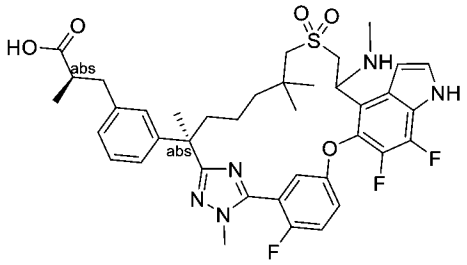


及**360B，360C，(2R)-N,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺之非鏡像異構物1及2**



及**360D. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺**

基)-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]丙酸



【1539】 向(2R)-2-甲 基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物，100 mg，0.131 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加甲胺之水溶液(40 wt. %在水中) (15 mL)。將反應在室溫下攪拌2天且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(20 mL)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化且分離。第一溶析物命名為化合物360D (10 mg，10%，白色固體)，第二溶析物命名為化合物360B (5.0 mg，5%，白色固體)，第三溶析物命名為化合物360C (4.8 mg，4.8%)，且第四溶析物命名為化合物360A (10 mg，10%，白色固體)。

化合物360D：LC-MS: MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：95% (154 nm) (LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 9H) ppm。

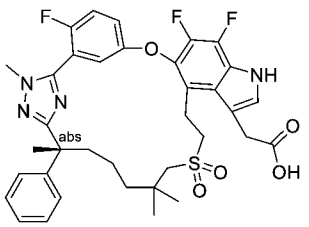
化合物360B：LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.16分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-52 (m,

1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 6H), 0.96 (s, 3H) ppm。

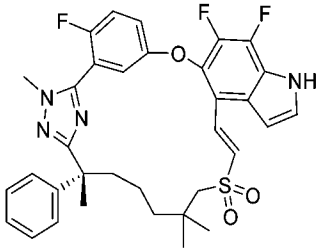
化合物360C：LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.16分鐘；純度：94% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.73-7.69 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 9H) ppm。

化合物360A：LC-MS: MS (ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 9H) ppm。

實例361. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

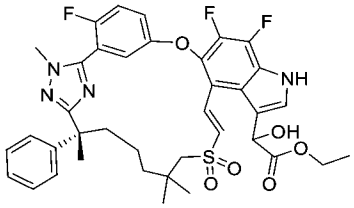


(6R,13E)-21,22,28-三 氟-3,6,10,10-四 甲 基-6-苯 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯12,12-二氧化物



【1540】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.70 g，4.42 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，2.64 g，4.86 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至C)，得到呈白色固體之標題化合物(0.97 g)。LC-MS: MS (ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法004)。

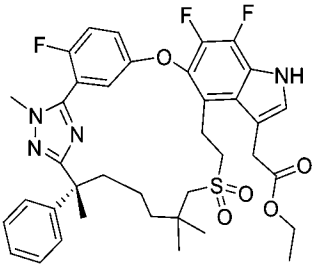
2-羥基-2-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-17-基]乙酸乙酯



【1541】 步驟B：向來自步驟A之產物(400 mg，0.544 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(50%在甲苯中) (2 mL)及碘化鎂(7.5 mg，0.027 mmol)。將反應在40°C下攪拌4天，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將

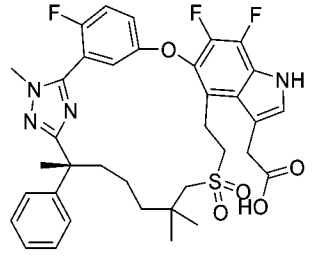
混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(170 mg，42%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：91% (214 nm)，滯留時間：1.73分鐘(LC-MS方法004)

2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1542】 步驟C：向來自步驟B之產物(150 mg，0.204 mmol)在四氫呋喃(4 mL)及乙醇(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50 mg)。將反應在氫氣氛圍下在50°C下攪拌2小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(15 mg，10%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法004)。

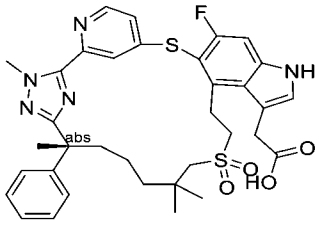
化合物361. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



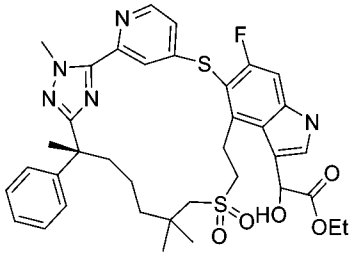
【1543】 步驟D：向來自步驟C之產物(15 mg，0.021 mmol)在四氫呋喃(1.5

mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(4.4 mg，0.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(6.1 mg，42%)。LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 8H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.36 (m, , 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.05-1.95 (m, 2H), 2.25-2.12 (d, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm。

實例362. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



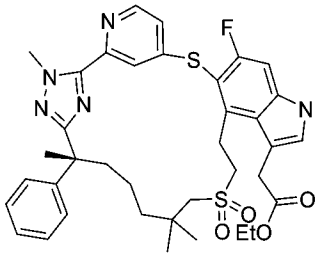
2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]-2-羥基-乙酸乙酯



【1544】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)

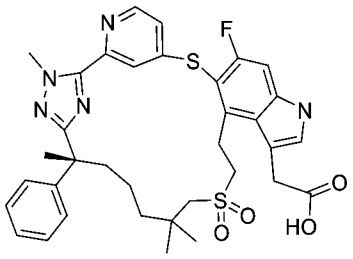
更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，5.00 g，13.0 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，6.18 g，15.6 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B，**實例361**之步驟B)，得到呈白色固體之標題化合物(0.20 g)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：93% (254 nm)，滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法003)。

2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



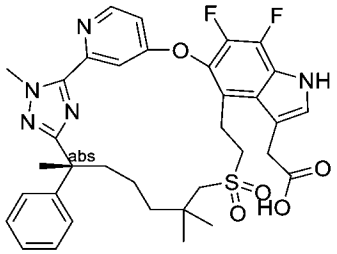
【1545】 步驟B：向來自步驟A之產物(100 mg，0.139 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二碘磷醯基(二碘)磷烷(158 mg，0.278 mmol)。將反應在氬氣下在室溫下攪拌16小時，用飽和亞硫酸鈉水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(19 mg，19%)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：61% (254 nm)，滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法003)。

化合物362：2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1546】 步驟C：來自步驟B之產物(19 mg，0.027 mmol)進行**實例361**之步驟D中描述之反應條件，得到呈白色固體之標題化合物(5.8 mg，32%)。LC-MS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16-7.73 (m, 1H), 7.55-7.01 (m, 8H), 4.30 (s, 3H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.98-3.69 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43-1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

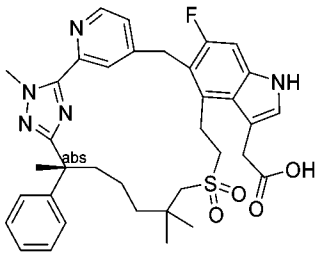
實例363. 2-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1547】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.90 g，4.94 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，2.16 g，5.44 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例361**之步驟B，**實例6**之步驟D，**實例362**之步驟B及C，以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物363，18 mg)。LC-MS: MS (ESI): 678 *m/z*

[M+H]$^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 4.37 (s, 3H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.120-2.15 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

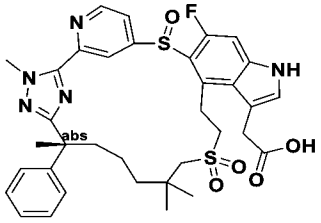
實例364. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1548】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.03 g，2.67 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，1.26 g，2.67 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例361**之步驟B，**實例6**之步驟D，**實例362**之步驟C，以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物364，16 mg)。LC-MS: MS (ESI): 658 *m/z* [M+H]$^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.64分鐘(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59-8.47 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.19-7.08 (m, 3H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72-

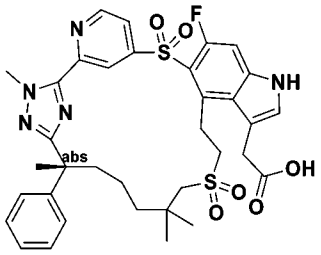
1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例365. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2



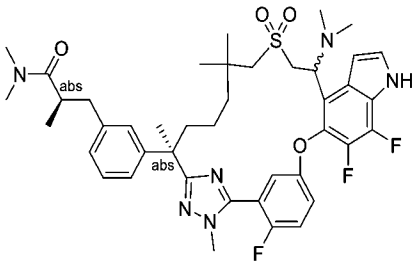
【1549】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯(**實例362**之步驟B產物，120 mg，0.17 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物365，5.4 mg)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：1.60分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.03-8.70 (m, 2H), 8.09-7.36 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 7H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 3H), 3.16-2.99 (m, 5H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例366. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-6-苯基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

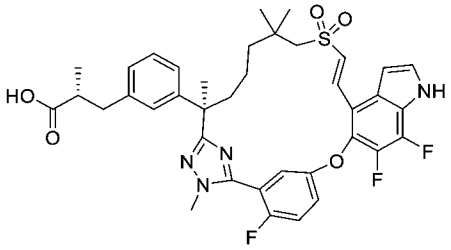


【1550】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯(**實例362**之步驟B產物，120 mg，0.17 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E，然後針對**實例180**之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物366，1.5 mg)。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 4H), 1.66-1.35 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 7H) ppm。

實例367. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(二甲基胺基)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,N,2-三甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2

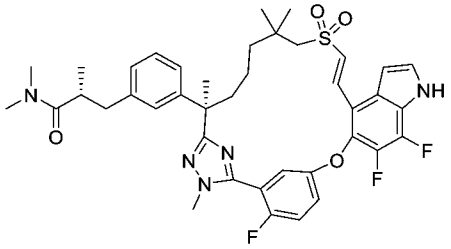


(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸。



【1551】 步驟A. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物，3.0 g，4.08 mmol)進行針對**實例361**之步驟D描述之水解條件，得到呈白色固體之標題化合物(2.60 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.61分鐘(LC-MS方法026)。

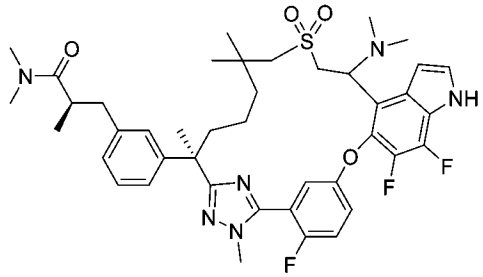
(2R)-N,N,2-三甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙醯胺



【1552】 步驟B. 向來自步驟A之產物(300 mg，0.416 mmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.12 mL，0.832 mmol)、鹽酸二甲胺(51 mg，0.624 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(190 mg，0.499 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將分離之有機層用氯化鋰溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~5%甲醇之二氯甲烷溶析進行純

化，得到呈固體之標題化合物(280 mg，90%)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法47)。

化合物367A及367B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(二甲基胺基)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,N,2-三甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



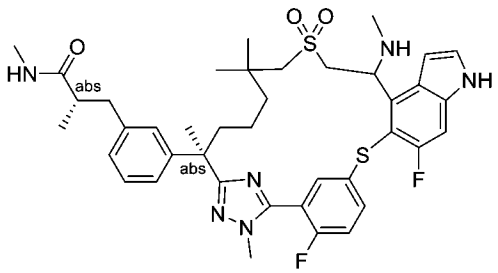
【1553】 步驟C：向來自步驟B之產物(100 mg，0.13 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加二甲胺溶液(0.067 mL，0.134 mmol) (2M在四氫呋喃中)。將反應混合物在50°C下攪拌5天。將反應混合物藉由逆相*製備型*HPLC純化。第一溶析物命名為化合物367A (非鏡像異構物1，7.0 mg，0.00883 mmol，6.60%)，且第二溶析物命名為化合物367B (非鏡像異構物2，10 mg，0.0126 mmol，9.4%)，兩者均呈白色固體。

化合物367A：LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

化合物367B：LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯

留時間：1.87分鐘(LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.77 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

實例368. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



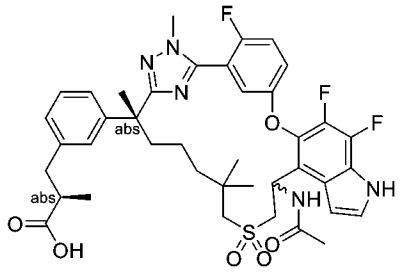
【1554】 將實例367之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟C產物，1.00 g，1.36 mmol)，將步驟B中之鹽酸二甲胺更換為鹽酸甲胺，且將步驟C中之含2 M二甲胺溶液之四氫呋喃更換為甲胺水溶液，按照反應程序順序(步驟A至C)，得到標題化合物。第一溶析物命名為化合物368A(非鏡像異構物1，10 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物

368B (非鏡像異構物2，15 mg，白色固體)。

化合物368A：LC-MS: MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.96 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.25 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

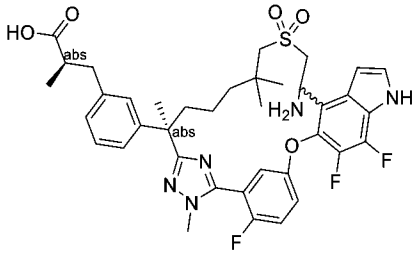
化合物368B：LC-MS: MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.80分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.22-6.71 (m, 7H), 5.78 (s, 1H), 4.05-3.68 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 3H), 2.60-2.47 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.20 (m, 3H), 1.13-0.97 (m, 9H) ppm。

實例369. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2。



(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及

2



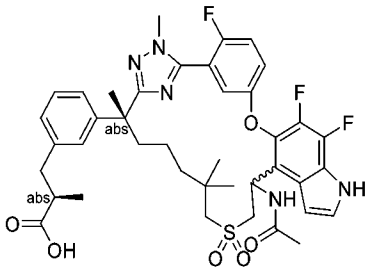
【1555】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸(**實例367**之步驟A產物，100 mg，0.139 mmol)在甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加硼酸(8.6 mg，0.139 mmol)、氨(25-28%在水中) (2.5 mL)及氨(7M在甲醇中) (2.5 mL)。將反應混合物在50°C下攪拌12天且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之第一溶析物(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (非鏡像異構物1，20 mg，0.0271 mmol，20%)及呈固體之第二溶析物(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2 (非鏡像異構物2，20 mg，20%)。

非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法003)。

非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.54分鐘(LC-MS方法003)。

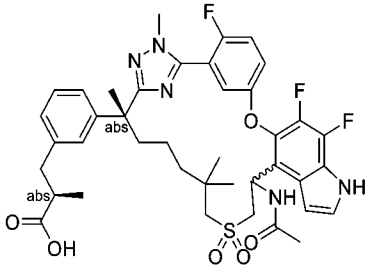
化合物369A. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1。



【1556】 步驟B：向非鏡像異構物1 (步驟A之產物) (20 mg，0.0271 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(0.019 mL，0.271 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(15 mg，71%)。LC-MS: MS (ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.84 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.10-0.99 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.81-0.73 (m, 1H) ppm。

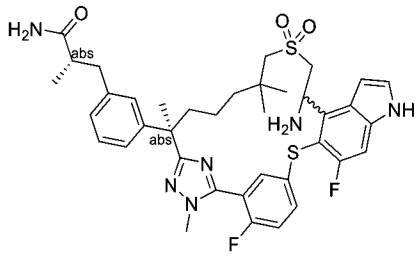
化合物369B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2。



【1557】 步驟C：非鏡像異構物2 (步驟A之產物) (20 mg，0.0271 mmol)進

行與上述步驟B中描述相同之反應條件，得到呈固體之標題化合物(14 mg，66%)。LC-MS: MS (ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.86 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 9H) ppm。

實例370. (2S)-3-[3-[(6R)-14-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙醯胺



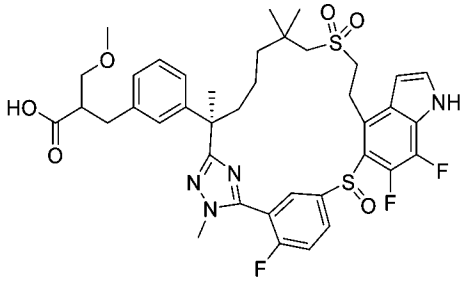
【1558】 將**實例367**之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(步驟C產物 of **實例200**)更換為(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟C產物，1.00 g，1.36 mmol)，且將步驟B中之鹽酸二甲胺更換為氯化銨，按照反應程序順序(**實例367**之步驟A、B，然後**實例369**之步驟A)，得到標題化合物。第一溶析物命名為化合物367A (非鏡像異構物1，1.0 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物367B (非鏡像異構物2，2.0

mg，白色固體)。

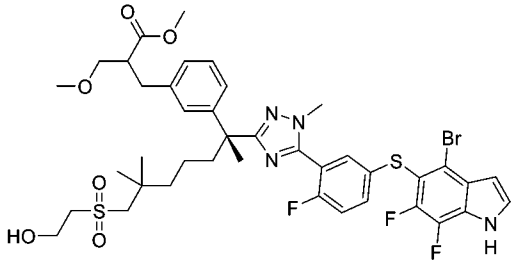
化合物370A：LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.67分鐘(LC-MS方法015)。

化合物370B：LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.70分鐘(LC-MS方法015)。

實例371. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



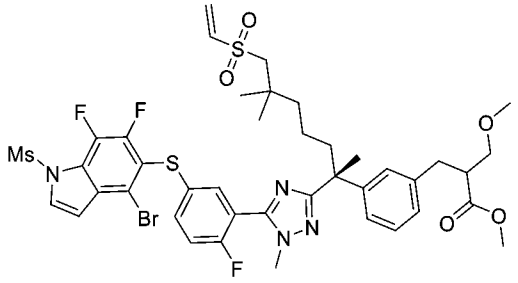
2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1



【1559】 步驟A：向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，1.91 g，3.42 mmol)及2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物165A，1.60 g，3.11 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加4A分子篩(1.6 g)。將反應混合物在50°C下攪拌1小時，然後在80°C下攪拌

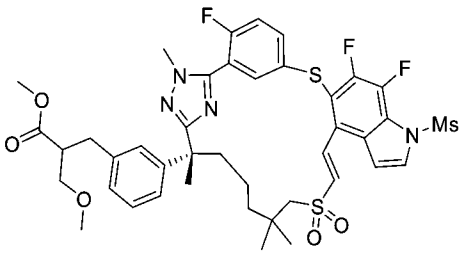
16小時，且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用1N鹽酸、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物產物(2.00 g，73%)。LC-MS: MS (ESI): 879, 881 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法026)。

2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1



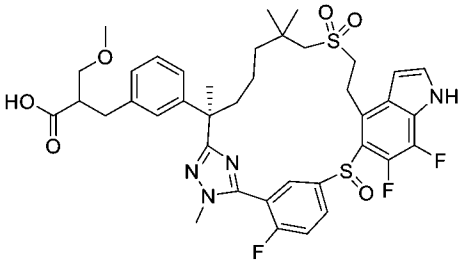
【1560】 步驟B：向來自步驟A之產物(2.00 g，2.27 mmol)及三乙胺(0.95 mL，6.82 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(0.35 mL，4.55 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.90 g，89%)。LC-MS: MS (ESI): 939, 941 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法040)。

3-甲氧基-2-(3-((R,1^{4}Z,5E)-2^6,4^6,4^7-三氟-1^1,9,9,13-四甲基-4^1-(甲基磺醯基)-7,7-二側氧基-1^{1}H,4^{1}H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-5-烯-13-基)苄基)丙酸甲酯之非鏡像異構物1



【1561】 步驟C：在氬氣氛圍下在120℃下在1小時內向氯[(三三級丁基膦)(2-胺基聯苯-2-基)鈀(II) (0.10 g，0.202 mmol)、N-環己基-N-甲基-環己胺(0.79 g，4.04 mmol)及三三級丁基膦四氟硼酸鹽(0.12 g，0.404 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌混合物中滴加來自步驟B之產物(1.90 g，2.02 mmol)在甲苯(20 mL)中之溶液。在添加完成之後，將反應混合物在120℃下攪拌2小時，然後濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.18 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法040)。

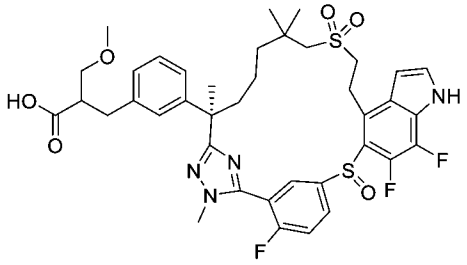
化合物371. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



【1562】 將實例301之步驟B中之(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例301**之步驟A產物)更換為此實例之步驟C產物(1.13 g，1.32 mmol)，按照反應程序順序(**實例301**之步驟B，然後**實例204**之步驟F、G及H)，

得到呈白色固體之標題化合物(77 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.62分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11-7.98 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.20 (s, 3H) , 1.11 (s, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H) ppm。

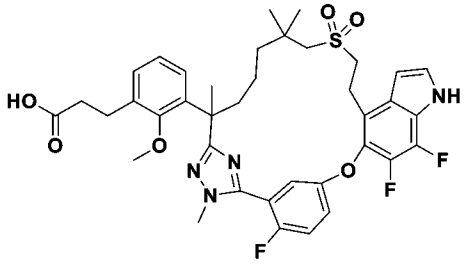
實例372. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



【1563】 將**實例371**之步驟A中之2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1(中間物165A)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，1.45 g，2.82 mmol)，按照反應程序順序(**實例371**之步驟A及B，然後實例**301**之步驟B，以及**實例204**之步驟F、G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物372，64 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.35-7.76 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69-3.62 (m,

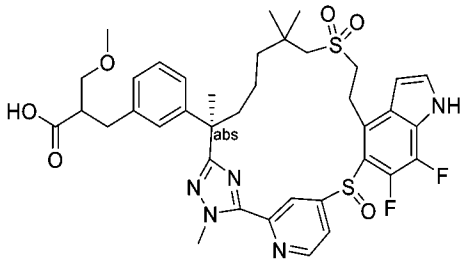
1H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.50-1.31 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05-0.97 (m, 1H) ppm。

實例373. 3-[2-甲氧基-3-(21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸。



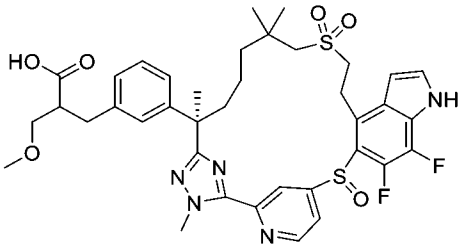
【1564】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯(中間物129-1，600 mg，1.17 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，630 mg，1.52 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物373，15.7 mg)。注意，在步驟A中，首先將反應在50℃下加熱16小時，然後在80℃下加熱2天，以提高產率。LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.17-1.12 (m, 7H) ppm。

實 例374. 2-[[3-[(6R)-21,22-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12,24-三 側 氧 基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1



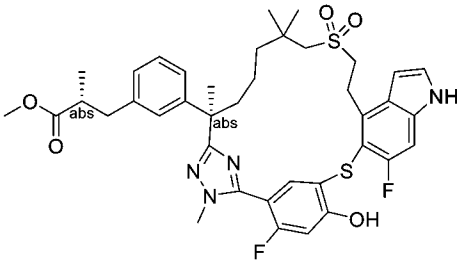
【1565】 將**實例371**之步驟A中之5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16)更換為4-[(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯 (中間物150-8，0.89 g，2.14 mmol))，按照反應程序順序**實例371**之步驟A、B，然後**實例301**之步驟B以及**實例204**之步驟F、G及H得到呈白色固體之標題化合物(化合物374，100 mg)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z [M+H]+，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03-8.07 (m, 2H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08-6.59 (m, 6H), 4.30 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.34-1.11 (m, 8H) ppm。

實 例375. 2-[[3-[(6R)-21,22-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12,24-三 側 氧 基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物2



【1566】 將**實例371**之步驟A中之2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1(中間物165A)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，1.00 g，1.94 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16)更換為4-[(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯 (中間物150-8，0.89 g，2. 14 mmol)，按照反應程序順序(**實例371**之步驟A、B，然後**實例301**之步驟B，以及**實例204**之步驟F、G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物375，69 mg)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法042)。1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07-8.00 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37-6.45 (m, 6H), 4.33 (s, 3H), 3.80-3.34 (m, 5H), 3.29-2.71 (m, 9H), 2.48 (s, 1H), 1.87-0.99 (m, 14H) ppm。

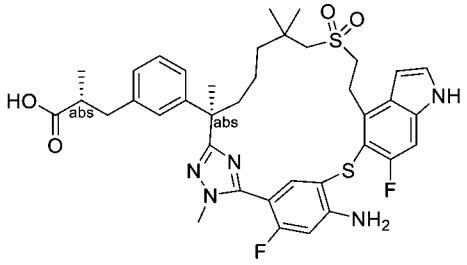
實例376. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-26-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



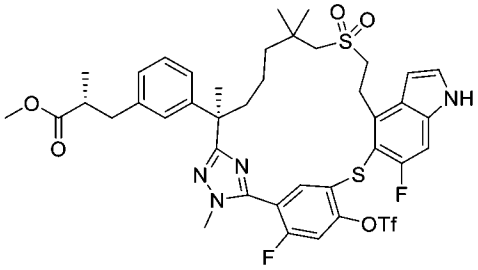
【1567】 將**實例6**之步驟A中之(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲

基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，3.05 g，6.28 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76-1，3.7 g，5.71 mmol)，按照針對**實例6**之反應程序順序(描述之步驟A至D)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物376，0.94 g)。LC-MS: MS (ESI): 751 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法042)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 11.40-11.20 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 6H), 0.89 (s, 3H) ppm。

實例377. (2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

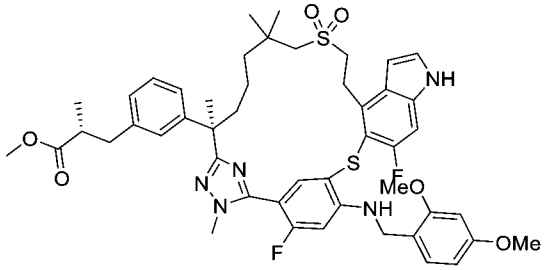


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1568】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-26-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例376**，850 mg，1.13 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.27 ml，3.40 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.38 ml，2.26 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，且用二氯甲烷(40 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(850 mg，85%)。LC-MS: MS (ESI): 883 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法042)。

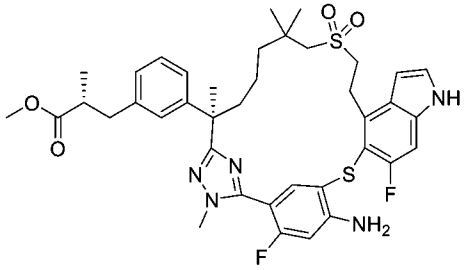
(2R)-3-[3-[(6R)-26-[(2,4-di甲氧基苯基)甲基胺基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1569】 步驟B：向來自步驟B之產物(200 mg，0.227 mmol)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(76 mg，0.453 mmol)在1,4-二噁烷(5 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(148 mg，0.453 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (50 mg，0.0680 mmol)。將反應在100°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(15 ml)稀釋。

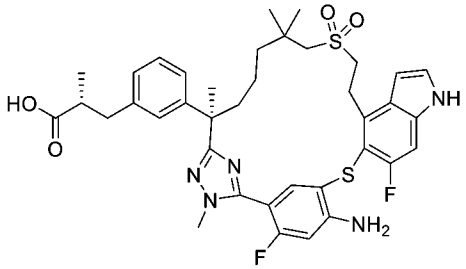
將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，25%)。LC-MS: MS (ESI): 900 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法004)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10, 10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1570】 步驟C：向來自步驟B之產物(30 mg，0.028 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 ml)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(10 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，63%)。LC-MS: MS (ESI): 750 m/z $[M+H]^+$，純度：51% (214 nm)，滯留時間：2.51分鐘(LC-MS方法004)。

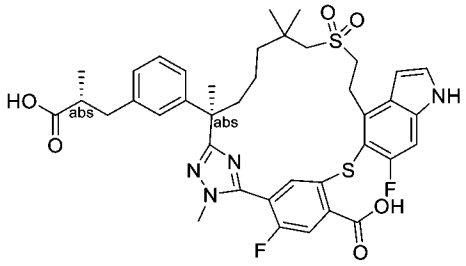
化合物377：(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



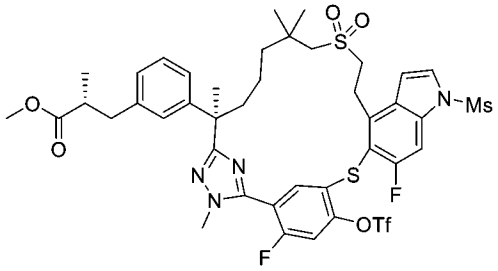
【1571】 步驟D：向來自步驟C之產物(15 mg，0.0200 mmol)在四氫呋喃(1

ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8 mg，0.19 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1M鹽酸(5 ml)酸化且用乙酸乙酯(10 ml)萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.4 mg，16%)。LC-MS: MS (ESI): 736 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (brs, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.65-6.53 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 5H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14-1.05 (m, 3H) ppm。

實例378. (6R)-6-[3-[(2R)-2-羧基丙基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸

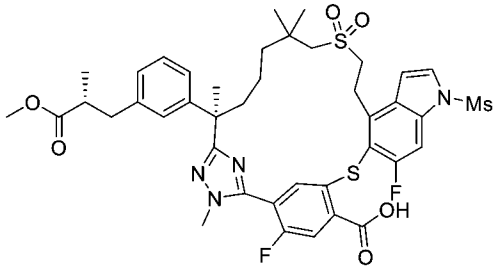


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1572】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例377**之步驟A產物，400 mg，0.453 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.38 ml，2.72 mmol)及甲磺醯氯(311 mg，2.72 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(10 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，80%)。LC-MS: MS (ESI): 961 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.86分鐘(LC-MS方法004)。

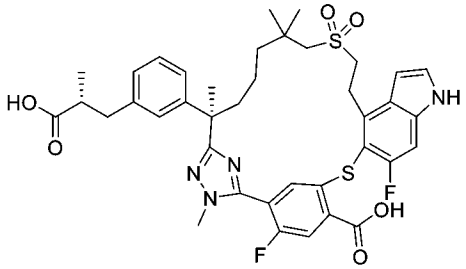
(6R)-22,28-二氟-6-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸



【1573】 步驟B：向來自步驟A之產物(280 mg，0.291 mmol)在二甲基甲醯胺(8 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.41 ml，2.91 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (67 mg，0.0583 mmol)。將反應在一氧化碳氛圍下在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(20 ml)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(130 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 857 m/z $[M+H]^+$，純度：87% (254 nm)，滯留時間：2.48分鐘(LC-MS方法004)。

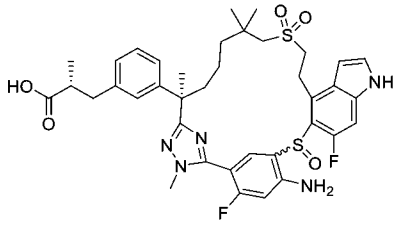
化合物378：(6R)-6-[3-[(2R)-2-羧基丙基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-

1 2,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸



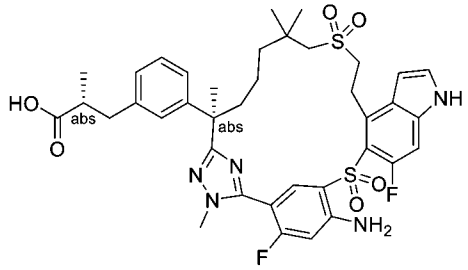
【1574】 步驟C：向來自步驟B之產物(10 mg，0.0117 mmol)在甲醇(1 ml)、四氫呋喃(1 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(10 mg，0.238 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用1M鹽酸(5 ml)酸化且用乙酸乙酯(10 ml)萃取。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.0 mg，56%)。LC-MS: MS (ESI): 765 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法004)。1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (brs, 1H), 12.13 (brs, 1H), 11.51 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 5H), 3.23-3.05 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm。

實例379. 化合物379A及379B，(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

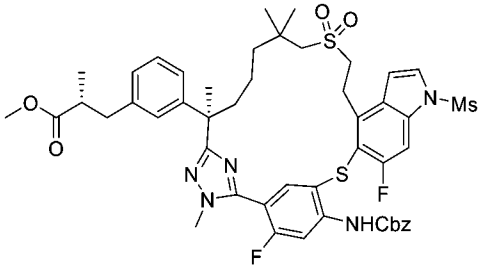


及

化合物379C. (2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



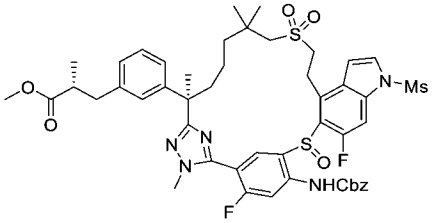
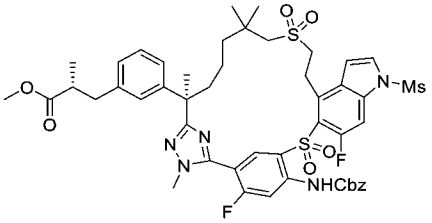
(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1575】 步驟A：向(6R)-22,28-二氟-6-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸(**實例378**之步驟B產物，110 mg，0.128 mmol)在甲苯(7 ml)中之攪拌溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(53 mg，0.193 mmol)、三乙胺(0.054 mL，0.385 mmol)及苯甲醇(42 mg，0.385 mmol)。將反應在110℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(20 ml)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-

80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(83 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 962 m/z $[M+H]^+$，純度：68% (254 nm)，滯留時間：2.94分鐘(LC-MS方法004)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28- 二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯及(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯

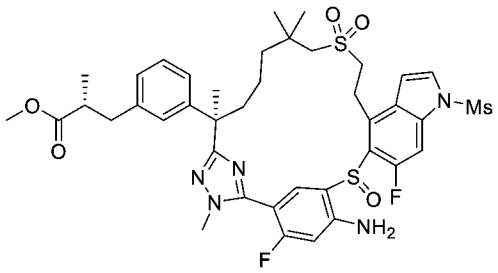
【1576】 步驟B：向來自步驟A之產物(83 mg，0.0863 mmol)在甲醇(5 ml)中之攪拌溶液中添加四水合七鉬酸銨(21 mg，0.0173 mmol)及過氧化氫(0.60 ml，19.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用水(15 ml)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化。第一溶析之峰係(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28- 二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(26 mg，30%)且第二溶析之峰係(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(50 mg，59%)。

第一峰：LC-MS: MS (ESI): 994 m/z $[M+H]^+$，純度：85% (254 nm)，滯留時間：2.75分鐘(LC-MS方法017)。

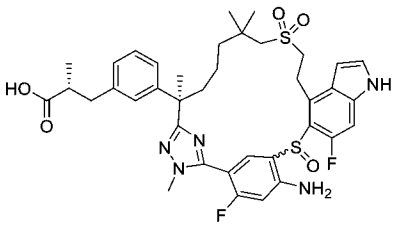
第二峰：LC-MS: MS (ESI): 978 m/z $[M+H]^+$，純度：76% (254 nm)，滯留時間：2.64分鐘(LC-MS方法017)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1577】 步驟C：將來自步驟B產物之第二峰之物質(50 mg，0.0511 mmol)在氫溴酸(>33%在乙酸中，5.0 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時。將混合物用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(35 mg，81%)。LC-MS: MS (ESI): 844 m/z [M+H]+，純度：85% (254 nm)，滯留時間：2.39分鐘(LC-MS方法017)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之化合物379A (非鏡像異構物1)及化合物379B (非鏡像異構物2)



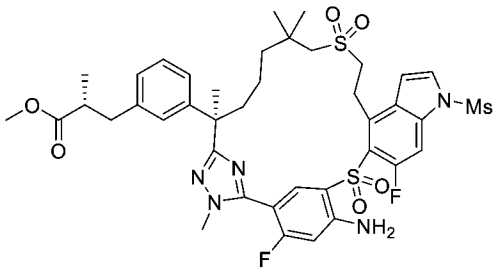
【1578】 步驟D：向來自步驟C之產物(35 mg，0.0415 mmol)在四氫呋喃(1 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(206 mg，4.91 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1 M鹽酸淬滅至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 5 ml)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物(11 mg，34%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為化合物379A。第二溶析物(3.5 mg，10%，白色固體)，非鏡像異構物2命名為化合物379B。

化合物379A：LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (brs, 1H), 11.63 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.42 (brs, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 5H), 1.50-1.40 (s, 1H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

化合物379B：LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.27 -3.19 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 4H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08

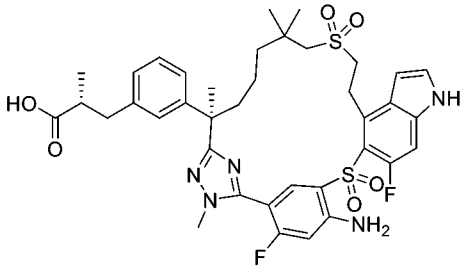
(s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1579】 步驟E：將來自步驟B之產物之峰1之物質(26 mg，0.0262 mmol)在氫溴酸(>33%在乙酸中，4.0 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時，用水(15 ml)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 15 ml)洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(22 mg，62%)。LC-MS: MS (ESI): 860 m/z $[M+H]^+$，純度：63% (254 nm)，滯留時間：2.60分鐘(LC-MS方法017)。

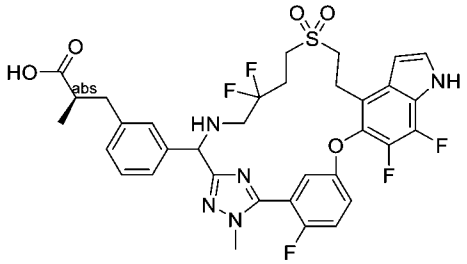
化合物379C：(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



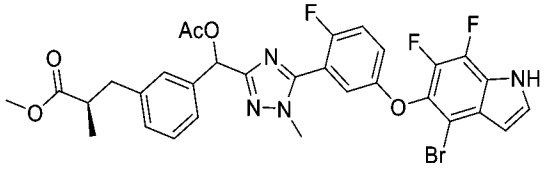
【1580】 步驟F：向來自步驟E之產物(22 mg，0.0161 mmol)在四氫呋喃(1

ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(80 mg，1.91 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1 M鹽酸淬滅至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 5 ml)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(10.3 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：2.29分鐘(LC-MS方法048)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (brs, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

實例380. (2R)-2-甲基-3-[3-(9,9,21,22,28-五氟-3-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



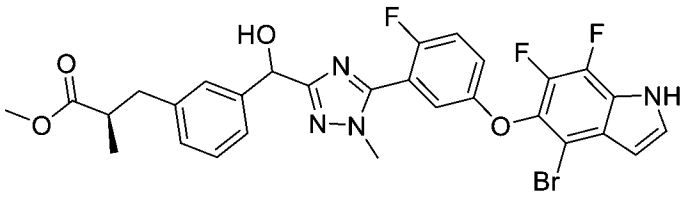
(2R)-3-(3-(乙醯氧基(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1581】 步驟A：在室溫下向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.85 g，3.41 mmol)及(2R)-3-(3-(1-乙

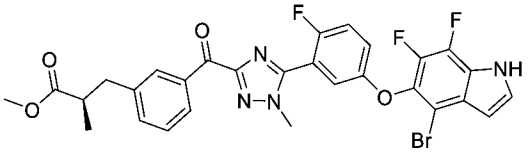
醯氧基-2-(2-甲基肼基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-32，1.00 g，3.10 mmol)在吡啶(12 mL)中之攪拌溶液中添加4Å分子篩(2 g)。將反應在50℃下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.30 g，56%)。LC-MS: MS (ESI): 671 m/z $[M+H]^+$，純度：93% (254 nm)，滯留時間：2.37分鐘(LC-MS方法026)。

(2R)-3-(3-((5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(羥基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1582】 步驟B：在氮氣下向來自步驟A之產物(1.30 g，1.94 mmol)在甲醇(20 mL)及二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(0.14 mL，1.94 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.15 g，94%)。LC-MS: MS (ESI): 629 m/z $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：2.20分鐘(LC-MS方法026)。

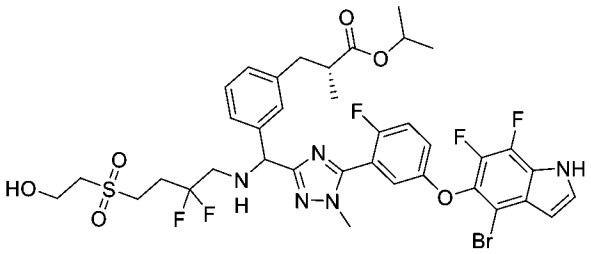
(R)-3-(3-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1583】 步驟C：向來自步驟B之產物(1.15 g，1.83 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯馬丁(Dess-Martin)高碘烷(1550 mg，3.65 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用30 mL水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動

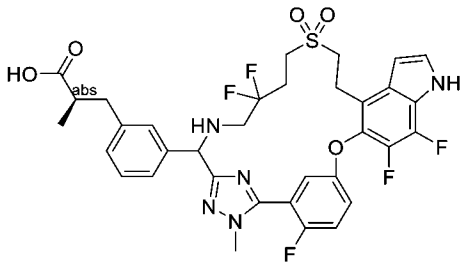
矽膠管柱層析法(用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(800 mg，70%)。LC-MS: MS (ESI): 627 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (254 nm)，滯留時間：2.40分鐘(LC-MS方法026)。

(2R)-3-(3-((5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)((2,2-二氟-4-((2-羥乙基)磺醯基)丁基)胺基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸異丙酯



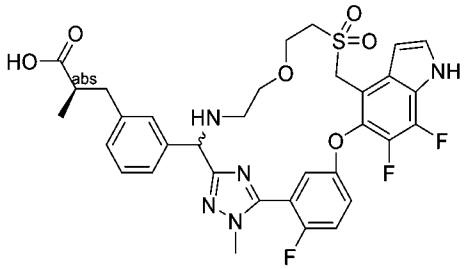
【1584】 步驟D：將來自步驟C之產物(1.85 g，2.95 mmol)、2-((4-胺基-3,3-二氟丁基)磺醯基)乙-1-醇(中間物148-1，705 mg，3.24 mmol)及異丙醇鈦(2.6 mL，8.85 mmol)在甲苯(10 mL)中之混合物在120°C下攪拌16小時且濃縮。將殘留物溶解在甲醇(30 mL)中，用氰基硼氫化鈉(926 mg，14.7 mmol)處理，且在室溫下再攪拌 小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.65 g，65%)。LC-MS: MS (ESI): 856 m/z $[M+H]^+$，純度：80% (254 nm)，滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法026)。

化合物380. (2R)-2-甲基-3-[3-(9,9,21,22,28-五氟-3-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

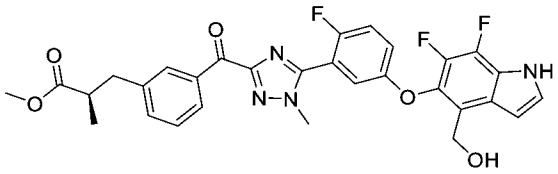


【1585】 將**實例6**之步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例6**之步驟A產物)更換為上述步驟D產物(1.65 g，1.93 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟B、C，隨後**實例301**之步驟B，然後**實例6**之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg)。LC-MS: MS (ESI): 718 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.33 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.59-3.35 (m, 5H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.68-2.43 (m, 5H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H) ppm (兩種非鏡像異構物之1:1混合物)。

實例381. (2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2

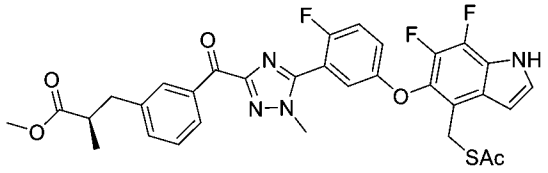


(R)-3-(3-(5-(5-((6,7-二氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1586】 步驟A：在氮氣氛圍下在80°C下將(R)-3-(3-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例380**之步驟C產物，2.20 g，3.51 mmol)、Xphos Pd G2 (275 mg，0.351 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(3378 mg，10.5 mmol)在1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌隔夜，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-83%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.60 g，79%)。LC-MS: MS (ESI): 579 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法026)。

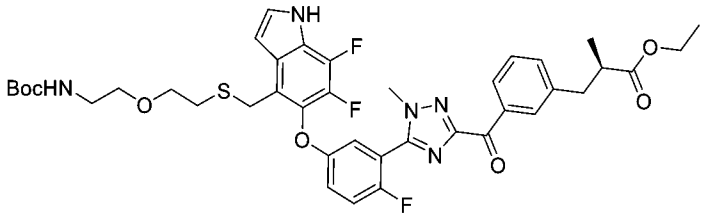
(R)-3-(3-(5-(5-((4-((乙醯基硫基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1587】 步驟B. 在氬氣下在0°C下向三苯基膦(1360 mg，5.18 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(1 mL，5.18 mmol)。將混合物在0°C下攪拌15 min (形成白色固體)，然後用來自步驟A之產物(1 g，1.72 mmol)及硫乙酸(0.38 mL，5.18 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液處理。將反應在0°C下攪拌1小時，升溫至室溫持續1小時，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(920 mg，91%)。LC-MS: MS (ESI): 637 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法017)。

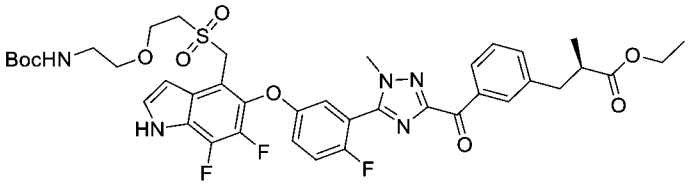
(R)-3-(3-(5-(5-((4-(11,11-二甲基-9-側氧基-5,10-二氧雜-2-硫雜-8-氮雜十二烷

基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1588】 步驟C. 向來自步驟B之產物(500 mg，0.785 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加N-[2-(2-溴乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(274 mg，1.02 mmol)及乙醇鈉(53 mg，0.785 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時。將混合物用0.5 M鹽酸(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(500 mg，80%)。LC-MS: MS (ESI): 796 m/z $[M+H]^+$，純度：75% (254 nm)，滯留時間：2.15分鐘(LC-MS方法017)。

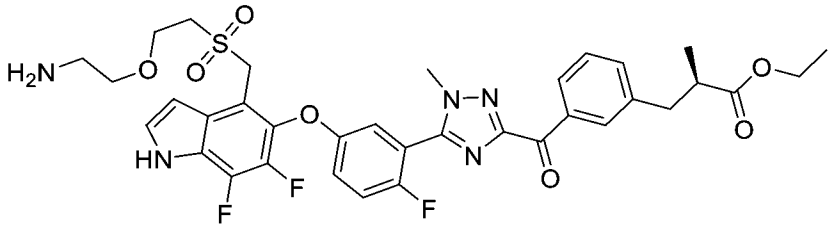
(R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙基)磺醯基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1589】 步驟D. 向來自步驟C之產物(500 mg，0.628 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(434 mg，2.51 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml)稀釋。將分離之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(330 mg，63%)。LC-MS: MS (ESI): 828 m/z $[M+H]^+$，純度：75% (254 nm)，滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方

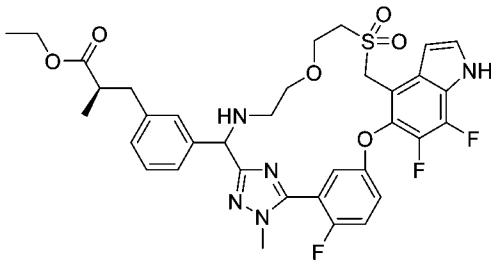
法41)。

(R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-胺基乙氧基)乙基)磺醯基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1590】 步驟E. 向來自步驟D之產物(334 mg，0.403 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。將反應在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗品藉由自動急速層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(225 mg，77%)。LC-MS: MS (ESI): 728 m/z $[M+H]^+$，純度：62% (254 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法41)。

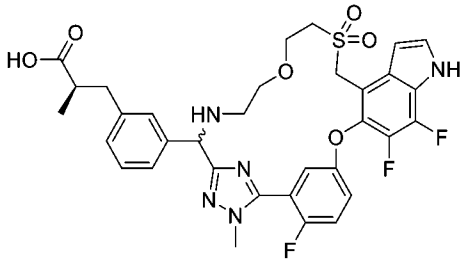
(2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1591】 步驟F：將來自步驟E之產物(175 mg，0.152 mmol)及鈦酸四乙酯(139 mg，0.608 mmol)在甲苯(20 mL)中之混合物在120°C下攪拌16小時且濃縮。將殘留物再溶解在乙醇(20 ml)中，且添加氰基硼氫化鈉(48 mg，0.760 mmol)。將反應在室溫下再攪拌1小時，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之甲醇溶析)純

化，得到呈固體之標題化合物(38 mg，35%)。LC-MS: MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$，純度：62% (254 nm)，滯留時間：1.68分鐘(LC-MS方法026)。

化合物381A及化合物381B. (2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2

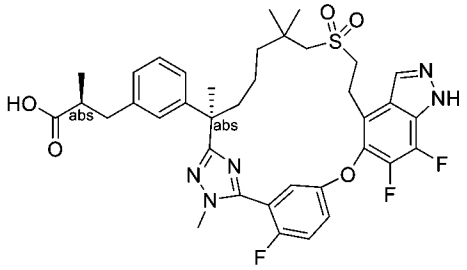


【1592】 步驟G. 將來自步驟F之產物(27 mg，0.0386 mmol)及氫氧化鋰一水合物(16 mg，0.386 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物，非鏡像異構物1 (1.2 mg，4.6%，白色固體)命名為化合物381A。第二溶析物，非鏡像異構物2 (0.20 mg，0.7%，白色固體)命名為化合物381B。

化合物381A：LC-MS: MS (ESI): 684 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (254 nm)，滯留時間：1.26分鐘(LC-MS方法26)。

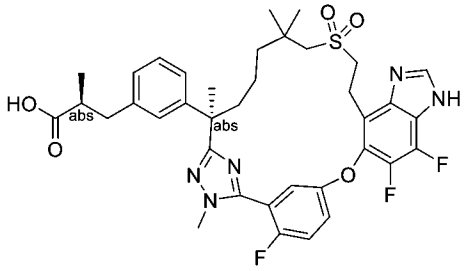
化合物381B：LC-MS: MS (ESI): 684 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.31分鐘(LC-MS方法26)。

實例382. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,18,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



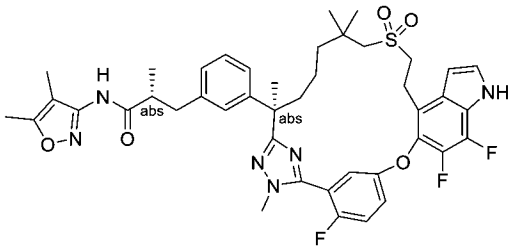
【1593】 將**實例6**之步驟A中之(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.22 g，0.46 mmol)，且將 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(210 mg，0.42 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物382，9.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)，滯留時間：6.50分鐘(LC-MS方法26)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (brs, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.10-0.92 (m, 10H) ppm。

實例383. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1594】 將**實例6**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-11，2.20 g，4.40 mmol)，且將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137-1，2131 mg，4.40 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A、B、C、D，隨後**實例99**之步驟B (使THP基團脫保護)，然後**實例6**之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物 (化合物383，66 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：2.21分鐘(LC-MS方法32)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.28 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 7H) ppm。

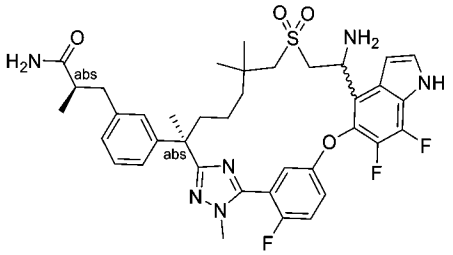
實例384. (2R)-N-(4,5-二甲基異噁唑-3-基)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺



【1595】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三

十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(**實例200**，100 mg，0.138 mmol)及4,5-二甲基異噁唑-3-胺(23 mg，0.208 mmol)在吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加氧氯化磷(0.026 mL，0.277 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用水(60 mL)淬滅且用二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物384，60 mg，53%)。LC-MS: MS (ESI): 817 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.64-1.61 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 3H), 1.00-0.98 (m, 6H) ppm。

實例385. (2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



【1596】 將**實例367**之步驟B中之二甲胺更換為氯化銨(2.0 eq，52 mg，0.97 mmol)及三乙胺(3.0 eq，0.20 mL，1.46 mmol)，將**實例367**之步驟C中之含2M二甲胺之四氫呋喃更換為含25-28%氨之水，按照針對**實例367**描述之反應程序順序(步驟B及C)將(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-

二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200之步驟C產物，100 mg**)轉化為標題化合物。第一溶析物命名為化合物368A (25 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物385B (20 mg，白色固體)。

化合物385A. LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法47)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.83-3.67 (m, 5H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.15-1.04 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.82 (m, 1H) ppm。

化合物385B. LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法47)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.50 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.13 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.09-0.94 (m, 10H) ppm。

生物檢定

實例386. 使用差分靜態光散射(DSLS)進行聚集分析

【1597】 經純化之重組NBD1使用先前描述之方法產生(A. Schmidt, J.L. Mendoza, P. J. Thomas (2011) Biochemical and Biophysical Approaches to Probe CFTR Structure (365-376) M.D. Amaral, K. Kunzelmann (編), *Cystic Fibrosis*, Methods in Molecular Biology 741, Springer Science+Business Media)。使用

Harbinger Stargazer-384儀器(Epiphyte Three, Toronto, Canada)藉由差分靜態光散射(DSLS)評估測試化合物對NBD1熱穩定性之影響。將測試化合物溶解在100% DMSO中且稀釋至所需濃度。使用Echo 555聲學液體處理器(Labcyte Inc., San Jose, CA)將化合物或DMSO對照(100nL)壓印到385孔低容量光學板(Corning Inc., Corning, NY)的孔中。

【1598】 將NBD1蛋白在含有1%甘油之S200緩衝液(50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM $MgCl_2$、2mM ATP、2mM DTT，pH7.6)中稀釋至0.2mg/ml。使用epMotion機器人液體處理器(Eppendorf North America, Hauppauge, NY)將10uL蛋白質溶液等分到裝有測試化合物之384孔板中，且在蛋白質溶液上覆蓋10uL礦物油。在放置到Stargazer儀器中之後，將板以每分鐘1°C加熱至70°C。從25°C到70°C，每0.5°C捕獲影像。在實驗運行結束之後，儀器軟體自動整合影像檔案且分析資料。為每個孔生成線性迴歸曲線，表示光散射隨時間之增加。根據曲線之拐點計算聚集溫度(T_{agg})。為了更好地比較不同實驗之資料，計算了DMSO對照孔之平均T_{agg}，且從含有化合物之孔之值中減去，得到「ΔT_{agg}」值。此等ΔT_{agg}值反映了化合物之穩定功效。如下表2中所示，小於或等於5°C之ΔT_{agg}值標記為「A」；高於5°C 且小於或等於10°C之值標記為「B」；大於10°C且小於或等於25°C之值標記為「C」。

實例387. 10 μM下相對於DMSO之TECC24 AUC倍數

【1599】 使用TECC24記錄分析量測測試劑對CFTR介導之跨上皮氯離子轉運之影響。測試劑在DMSO中溶解。將溶解之測試劑與含有以下之培養基混合：DMEM/F12、Ultroser G (2%；Crescent Chemical，目錄號67042)、Hyclone Fetal Clone II (2%；GE Healthcare，目錄號SH30066.02)、牛腦提取物(0.25%；Lonza，目錄號CC-4098)、胰島素(2.5 μg/mL)、IL-13 (10 ng/mL)、氫化可體松(20 nM)、轉鐵蛋白(2.5 μg/mL)、三碘甲狀腺素(500 nM)、乙醇胺(250 nM)、腎上腺素(1.5

μM)、磷酸乙醇胺(250 nM)及視黃酸(10 nM)。在Transwell HTS 24孔細胞培養插板(Costar，目錄號3378)上生長之來自ΔF508純合CF供體之原代人類支氣管上皮細胞(CF-HBE細胞；來自北卡羅來納大學囊性纖維化組織採購中心(University of North Carolina Cystic Fibrosis Tissue Procurement Center))暴露於溶解在培養基中之測試劑或對照。將CF-HBE細胞在36.5℃下培養48小時，然後在測試劑、陽性對照或媒劑(DMSO)存在或不存在之情況下進行TECC24記錄。

【1600】 在培育後，將含有經測試劑或對照處理過之CF-HBE細胞之transwell細胞培養插板裝載到TECC24裝置(TECC v7或MTECC v2；EP Design)，使用電流鉗模式中配置的每孔4個AgCl電極記錄跨上皮電壓(VT)及電阻(TEER)。頂端及基底外側之浴液都含有(以mM為單位) 140 NaCl、5 KCl、2 $CaCl_2$、1 $MgCl_2$、10 Hepes及10葡萄糖(用NaOH調節至pH 7.4)。為了抑制基底Na+吸收，在浴中添加ENaC抑制劑苯紮米爾(benzamil) (10 μM)。然後，向浴中添加腺苷酸環化酶活化劑佛司可林(forskolin) (10 μM)以活化CFTR。藉由在實驗結束時向浴中添加CFTR抑制劑-172 (20 μM)停止佛司可林刺激之Cl-轉運以確認特異性。使用TECC或MTECC軟體(EP Design)以常規時間間隔以數字形式取得VT及TEER記錄。將VT及TEER轉化為等效之跨上皮Cl-電流(IEQ)，且使用Excel (Microsoft)生成添加佛司可林與CFTR抑制劑-172之間IEQ時程之曲線下面積(AUC)。功效以測試劑AUC除以媒劑AUC之比值表示。基於AUC之EC50係使用Prism軟體(Graphpad)中之非線性迴歸log(激動劑)與反應函數生成的，HillSlope固定=1。

【1601】 若在CF-HBE細胞中，相對於媒劑，測試劑可增加佛司可林刺激之IEQ之AUC，而CFTR抑制劑-172抑制此增加，則該測試劑經認為係CFTR校正劑。TECC檢定功效以測試劑AUC除以DMSO媒劑AUC之比值表示。如下表2中所示，小於12之TECC值標記為"A"；12-20之間之值標記為"B"；20及80之間之值標記為"C"。如下表2中所示，小於12之DSLS值標記為"A"；12-20之間之值標記為

"B"；20與80之間之值標記為"C"。

表2

化合物編號	TECC (AUC, 10 μM)	DSLS 3D (100 μM ΔT)
1A	C	C
1B	A	A
2A	B	B
2B	A	A
3	B	C
4A	C	C
4B	A	A
5A	B	C
5B	B	B
6A	B	C
6B	C	A
7	B	C
8A	B	C
8B	A	A
9A	A	C
9B	A	A
10A	A	C
10B	A	B
11A	C	C
11B	A	A
12A	B	C
12B	C	A
13A	B	C
13B	C	A
14	B	C
15A	A	C
15B	A	B
16A	A	A
16B	A	C
17A	A	B
17B	A	C
18A	A	B
18B	B	C
19A	C	C
19B	A	A
20A	C	C
20B	A	A
21	C	C
22A	A	A
22B	B	A
22C	C	C
23	B	C
24A	A	B

24B	A	C
25	A	C
26	C	C
27A	A	B
27B	C	C
28A	C	C
28B	B	A
29A	C	C
29B	A	A
30A	C	C
30B	B	B
30C	C	B
30D	A	C
31A	C	B
31B	B	A
31C	C	C
31D	C	A
32A	A	A
32B	C	C
33A	C	C
33B	A	B
34A	C	C
34B	A	A
35	-	C
36	-	C
37	A	C
38	-	C
39	-	B
40	B	C
41	A	C
42	B	C
43A	A	A
43B	A	C
44	A	C
45A	A	A
45B	A	C
46	C	C
47	B	C
48	C	C
49	-	C
50	C	C
51	A	C
52	C	C
53	A	A
54A	C	C
54B	A	B
55A	A	C
55B	A	B
56	A	C
57	C	B

58	B	C
59	C	C
60	A	A
61	B	C
62	C	C
63A	C	B
63B	C	C
64	B	C
65A	A	B
65B	A	C
66	B	C
67A	B	C
67B	B	C
68	B	C
69	A	C
70	A	C
71	A	C
72A	A	C
72B	A	A
73A	A	C
73B	B	A
74	A	C
75	A	C
76	A	C
77	A	C
78	A	B
79A	C	C
79B	A	B
80	A	B
81	A	A
82	A	C
83	A	B
84A	B	B
84B	A	A
85	A	A
86A	A	A
86B	A	B
87A	A	B
87B	A	C
88	-	A
89A	-	C
89B	-	A
90A	-	C
90B	-	A
91A	A	C
91B	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95A	A	A

95B	A	C
96A	A	C
96B	A	A
97A	A	C
97B	A	A
98A	B	C
98B	C	C
99	A	A
100A	A	C
100B	A	A
101A	A	A
101B	A	B
102A	A	A
102B	B	B
103	A	C
104	C	C
105	A	B
106	A	C
107	A	C
108A	A	A
108B	C	A
109A	C	C
109B	A	A
110	C	B
111	B	C
112	A	B
113A	A	C
113B	A	A
114	B	C
115	A	C
116	A	C
117	C	C
118A	A	C
118B	A	A
119A	A	A
119B	A	B
120A	A	C
120B	A	A
121A	B	C
121B	A	A
122A	A	C
122B	A	A
123A	A	A
123B	A	C
124A	A	C
124B	A	B
125A	B	B
125B	B	C
126A	B	C
126B	B	B

127A	A	B
127B	A	A
128	A	C
129A	A	A
129B	A	C
130A	C	C
130B	C	C
131	B	A
132A	A	A
132B	A	C
133A	C	C
133B	A	B
134A	C	C
134B	A	A
135A	A	A
135B	C	C
136A	A	A
136B	C	C
137A	c	C
137B	A	B
138	C	C
139	C	B
140	B	C
141	B	C
142	B	B
143	B	B
144	B	C
145	C	A
146	A	C
147	A	C
148	C	C
149	A	C
150	A	C
151	-	A
152	-	C
153A	C	C
153B	C	A
153C	A	A
154	A	B
155	A	C
156	B	C
157A	A	A
157B	A	C
158	A	C
159	B	A
160	A	C
161	-	A
162	-	A
163	A	A
164	A	A

165	C	B
166A	B	C
166B	A	A
167	A	C
168	B	C
169A	A	C
169B	A	A
170	A	A
171A	A	A
171B	A	C
172	A	B
173	C	B
174	A	C
175	A	C
176	B	C
177	C	B
178	C	C
179A	A	B
179B	A	A
179C	C	C
179D	A	A
180A	B	C
180B	A	A
181A	A	B
181B	A	A
181C	A	A
181D	A	C
182	A	-
183A	A	A
183B	A	C
184	A	B
185	B	C
186	B	B
187	A	B
188	B	B
189	B	B
190	B	C
191	B	C
192	C	C
193	C	B
194	B	A
195A	C	C
195B	C	C
196A	A	C
196B	A	A
197	C	C
198	C	C
199	C	C
200	C	C
201	B	C

202	C	C
204	C	C
205	A	B
206A	C	C
206B	A	B
209A	A	B
209B	C	C
210A	C	-
210B	A	-
210C	B	-
210D	C	-
211A	B	C
211B	A	C
215A	A	C
215B	C	C
216A	B	B
216B	C	C
217A	A	B
217B	C	C
218A	A	B
218B	C	C
219	C	C
220A	A	A
220B	C	C
221	B	C
222A	C	B
222B	C	C
223A	A	A
223B	C	C
224	C	C
225A	C	B
225B	C	C
226	C	C
227	B	C
228	C	C
229	C	C
230	C	C
231	C	C
233	B	C
234	B	C
235A	B	B
235B	C	C
236A	A	B
236B	C	C
237A	C	A
237B	C	C
238	A	C
239A	B	A
239B	A	A
240	A	B

241A	C	A
241B	A	A
242	C	C
243A	C	B
243B	C	C
244	C	C
245	C	C
246A	B	C
246B	B	A
247	C	C
248A	C	C
248B	A	C
249A	C	C
249B	B	C
250	C	C
251	B	C
252	C	C
253	B	C
254	B	C
255A	A	B
255B	C	C
256	C	C
257	B	C
258	C	C
259	C	C
260A	C	C
260B	A	B
261A	C	C
261B	A	A
262	C	C
263	C	B
264	C	C
265	C	B
266A	A	A
266B	C	C
267	C	C
268	B	C
269	C	C
270	B	C
271	C	C
272	C	C
273	B	C
274	C	C
275	C	C
276	B	C
277	A	C
278	C	C
279	C	C
280	C	C
281	C	C

282	C	C
283	C	C
284	C	C
285	C	C
286	C	C
287	C	C
288	C	C
289	C	C
290	C	C
291	C	C
292	C	C
293	B	C
294	A	C
295	B	B
296	A	A
297	A	B
299A		A
299B		B
300A		A
300B		A
301		A
302A		B
302B		B
303A		B
303B		A
304		B
305		B
306		A
307		A
308		B
309		B
310		A
311		A
312		A
313		B
314A		A
314B		B
315A		A
315B		A
315C		A
315D		B
315E		A
316A		B
316B		A
317A		B
317B		A
318A		A
318B		A
319		B
320		B

321		A
322		B
323		B
324		B
325		B
326		A
327		A
328		B
329		B
330		A
331		A
332		A
333		B
334		B
335		A
336A		A
336B		A
337		A
338		A
339		A
340		B
341		B
342		A
345		B
346		B
347		B
348A		A
348B		A
349		B
350		A
351		B
352		A
353		A
354		A
355		A
356		A
357		B
358		A
359		B
360A		A
360B		B
360C		A
360D		A
361		A
362		A
363		A
364		A
365		A
366		A
367A		A

367B		A
368A		B
368B		A
369A		C
369B		B
370A		B
370B		A
371		B
372		B
373		B
374		B
375		B
376		A
377		B
378		A
379A		A
379B		A
379C		A
380		A
381A		A
381B		A
382		B
383		B
384		A
385A		B
385B		A

等同物及範圍

【1602】 在請求項中，冠詞諸如「一個(a)」、「一種(an)」及「該(the)」可意謂一個或多於一個，除非有相反之說明或從上下文中可以明顯看出。除非有相反之說明或從上下文中可以明顯看出，否則，在一或多個成員之間包括「或」之請求項或說明，若一個、多於一個或所有組成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關，則視為滿足要求。本揭露包括這樣的實施例，其中組中恰好有一個成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關。本揭露包括這樣的實施例，其中組中有多於一個成員，或組中全部成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關。

【1603】 此外，本揭露還涵蓋所有變化、組合及排列，其中一或多個所列請求項中之一或多個限制、要素、條款及描述性術語經引入到另一個請求項中。

例如，可以修改從屬另一項請求項之任何請求項，以包括從屬同一基本請求項之任何其他請求項中之一或多個限制。當元素以列表形式(*例如*馬庫什群組格式)呈現時，元素之每個子組亦經揭示，且任何元素都可以從組中移除。應該理解，一般來說，當本揭露或本揭露之各個態樣稱為包含特定元素及/或特徵時，本揭露或本揭露之各個態樣之某些實施例由或基本上由此等元素及/或特徵組成。為簡明起見，本文未對彼等實施例進行具體*明文*闡述。亦應注意，術語「包括」及「含有」旨在為開放的，且允許加入其他元素或步驟。在給出範圍時，端點也包括在內。此外，除非另有說明，或從上下文及一般熟悉此項技術者之理解中明顯看出，否則在本揭露之不同實施例中，以範圍表示之值可採取所述範圍內之任何具體值或子範圍，直至範圍下限單位之十分之一，除非上下文明顯另有規定。

【1604】 本申請參考了各種已發佈之專利、已公佈之專利申請、期刊文章及其他出版物，所有此等內容以引用之方式併入本文。若任何併入之參考文獻與本說明書有衝突，應以說明書為準。此外，本揭露中落入現有技術之任何特定實施例都可以明確地排除在任何一或多項請求項之外。由於此等實施例經認為係一般熟悉此項技術者已知，因此即使本文未明確闡述，也可將其排除在外。本揭露之任何特定實施例都可以因任何理由被排除在任何請求項之外，無論與現有技術之存在有關，抑或無關。

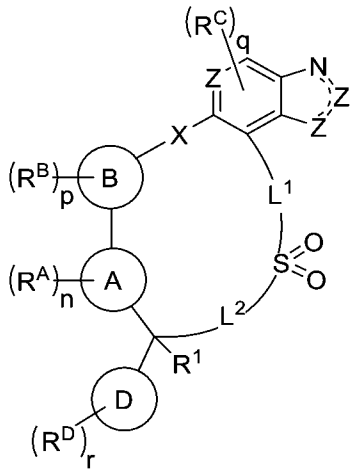
【1605】 熟悉此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗來確定本文描述之特定實施例之許多等同物。本文所述之本實施例之範圍不旨在限於上述描述，而係如所附申請專利範圍中所闡述。一般熟悉此項技術者會明白，在不脫離本揭露之精神或範圍之情況下，可以對本說明進行各種更改及修改，如以下請求項所定義。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

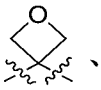
【請求項1】一種式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S($O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-C($CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-S($O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

環A係視情況經取代之5員雜芳基，其包含1-4個選自由N、O或S組成之群的雜原子；

環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基；

環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-6員雜芳基；

X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-$CHCH_3$、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-N(R^2)-；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、

視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3；

各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^C獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、-(CH_2)$_{0-3}$C(O)OH、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代；

其中R^D之兩個例子可一起形成視情況經取代之5-7員碳環、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

各R^d獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、-S(O)$_2R^2$視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-(CH_2)$_{0-3}$N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族、包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的3-6員雜環基及-CD_3；

各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、-S(O)$_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)；

各Z獨立地係-CH=、-N=或-NH-；

n係0、1、2或3；

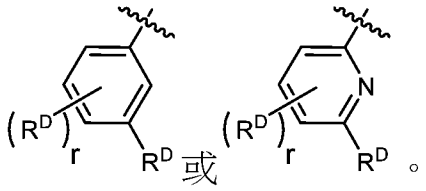
p係0、1、2、3或4；

q係0、1、2或3；且

r係0、1、2、3、4或5。

【請求項2】如請求項1之化合物，其中環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶。

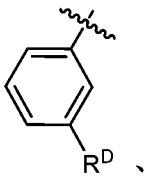
【請求項3】如請求項2之化合物，其中環D係



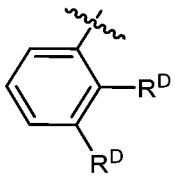
或

。

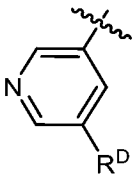
【請求項4】如先前請求項中任一項之化合物，其中環D係



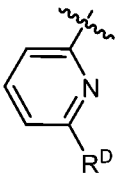
、



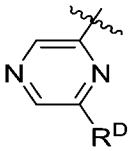
、



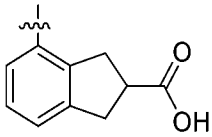
、



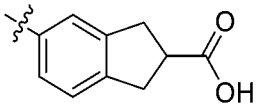
、



、

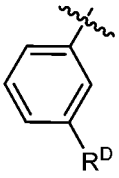


或



。

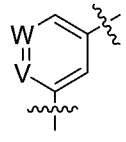
【請求項5】如先前請求項中任一項之化合物，其中環D係



。

【請求項6】如先前請求項中任一項之化合物，其中環B係視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶或視情況經取代之吡啶酮。

【請求項7】如先前請求項中任一項之化合物，其中環B係



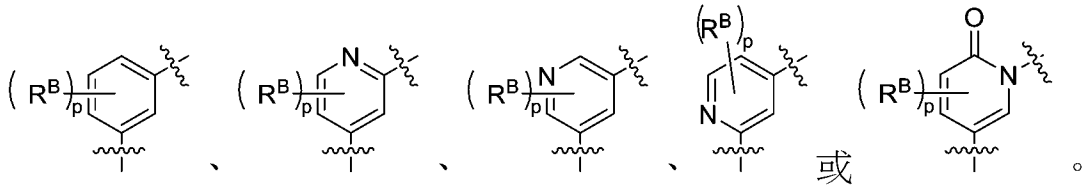
，

其中

W係-CH=、-C(R^B)=或-N=；且

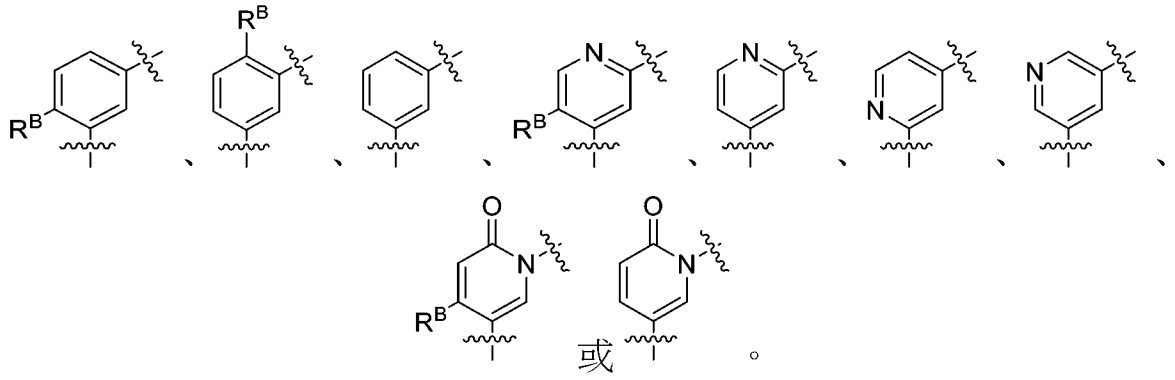
V係-CH=、-C(R^B)=或-N=。

【請求項8】如先前請求項中任一項之化合物，其中環B係


或

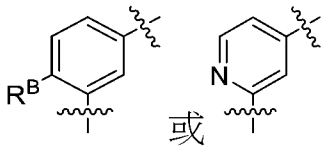
。

【請求項9】如先前請求項中任一項之化合物，其中環B係


或

。

【請求項10】如先前請求項中任一項之化合物，其中環B係


或

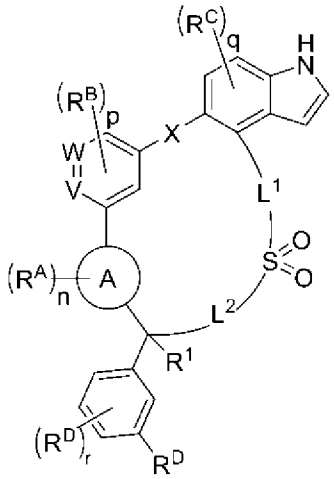
。

【請求項11】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^B係鹵素或視情況經取代之C_1-C_3烷基。

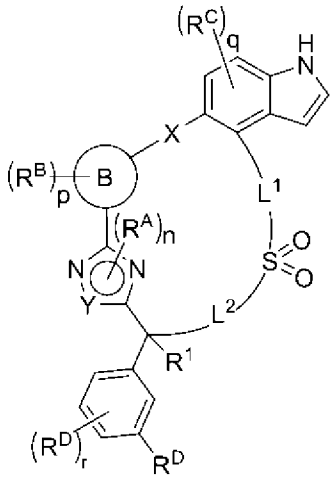
【請求項12】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^B係鹵素。

【請求項13】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^B係氟基。

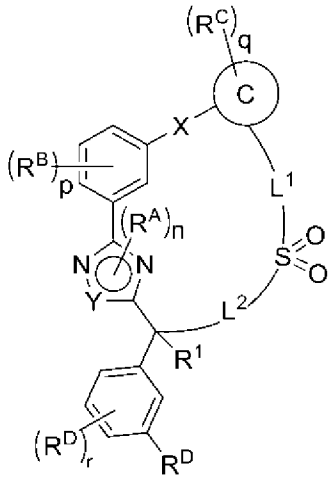
【請求項14】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)：



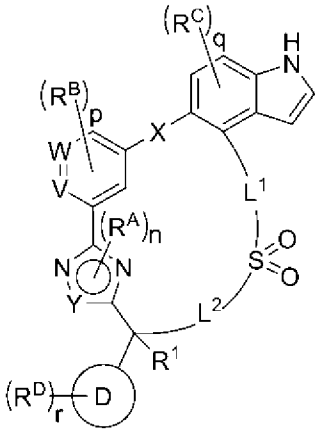
(I-a)、



(I-b)或



(I-c)



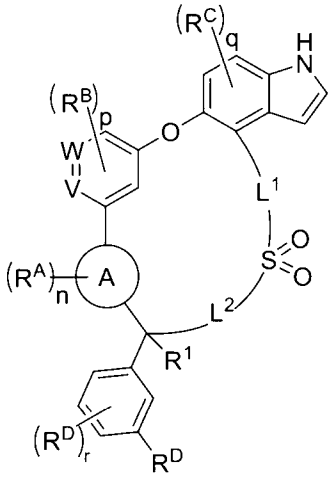
(I-d)

或其醫藥學上可接受之鹽，

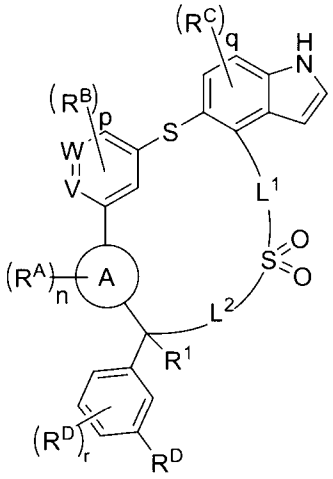
其中

Y係C或N。

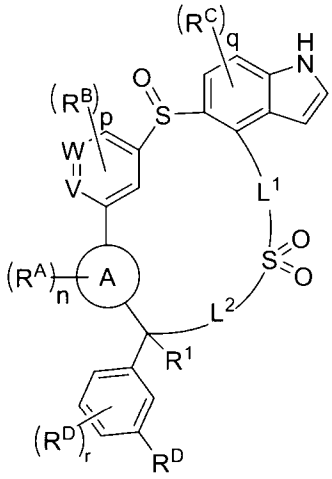
【請求項15】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-a1)、(I-a2)、(I-a3)、(I-a4)或(I-a5)：



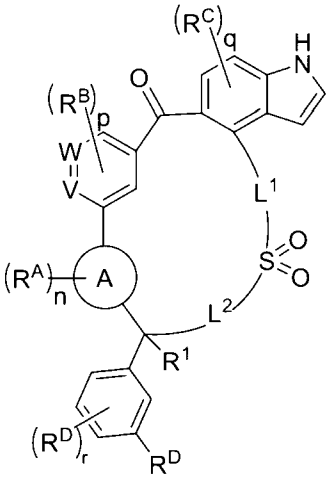
(I-a1)、



(I-a2)、

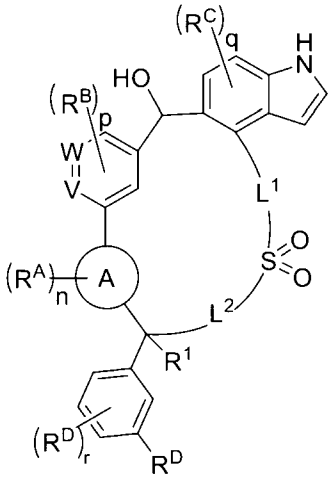


(I-a3)、



(I-a4)

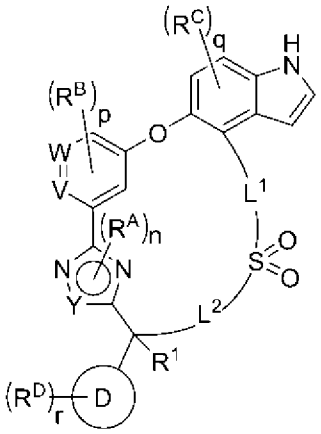
或



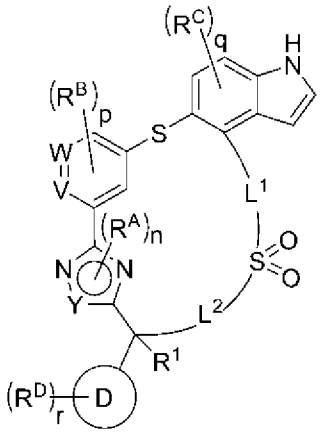
(I-a5)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

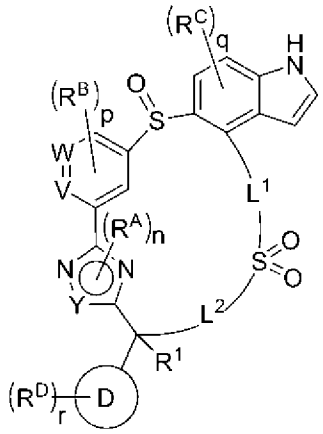
【請求項16】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-d1)、(I-d2)、(I-d3)、(I-d4)或(I-d5)



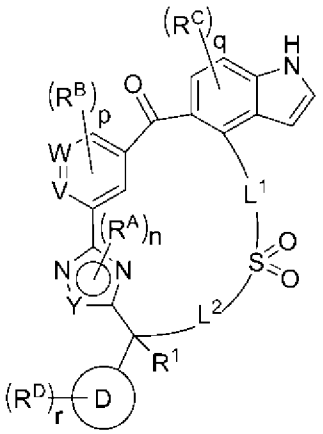
(I-d1)



(I-d2)

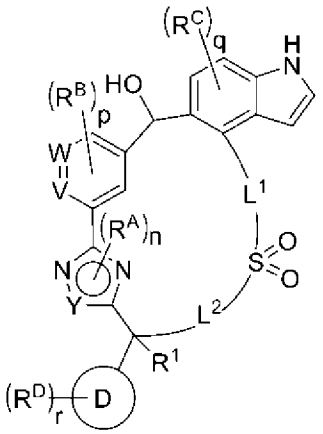


(I-d3)



(I-d4)

或



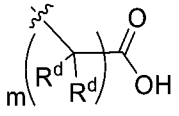
(I-d5)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】如先前請求項中任一項之化合物，其中環C選自視情況經取代之吲哚、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之6-氮雜吲哚及視情況經取代之7-氮雜吲哚。

【請求項18】如先前請求項中任一項之化合物，其中環C係視情況經取代之吲哚。

【請求項19】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^D之至少一個例子係



，

其中

各R^d獨立地選自氫、視情況經取代之甲基、-OH、-OMe或-CD_3；

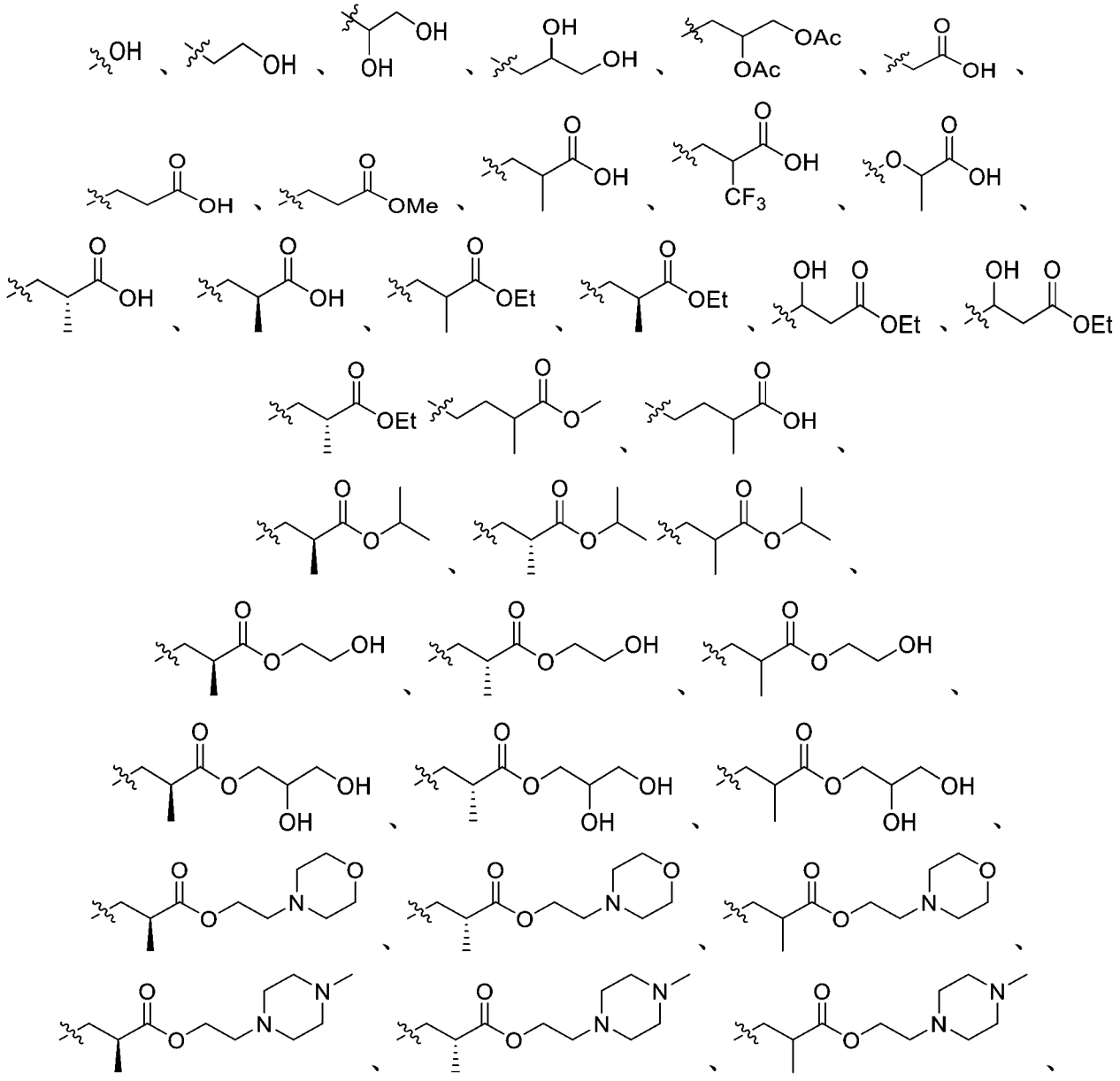
其中，兩個例子R^d可與它們附接之原子形成環丙基環；且

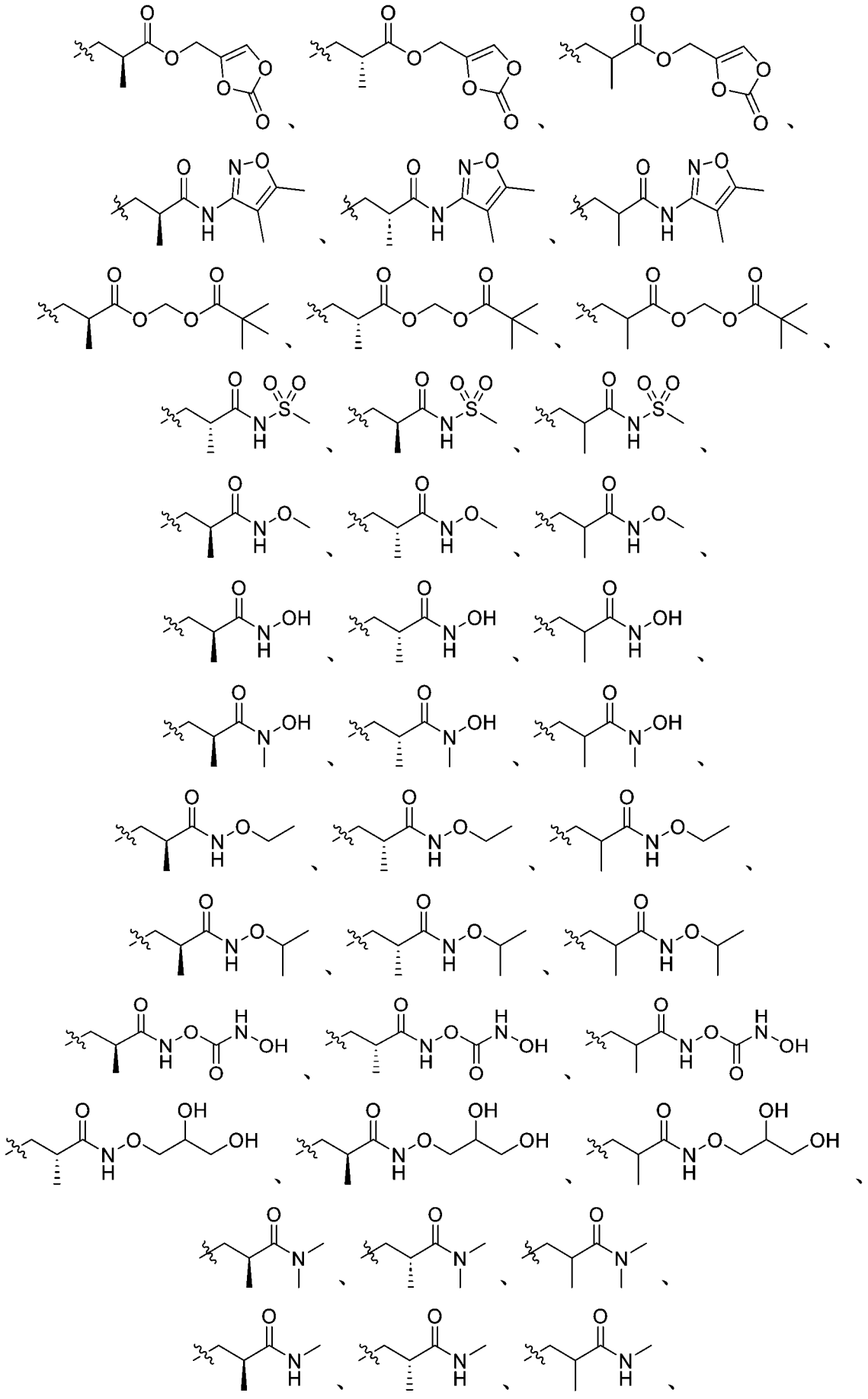
m係0、1、2或3。

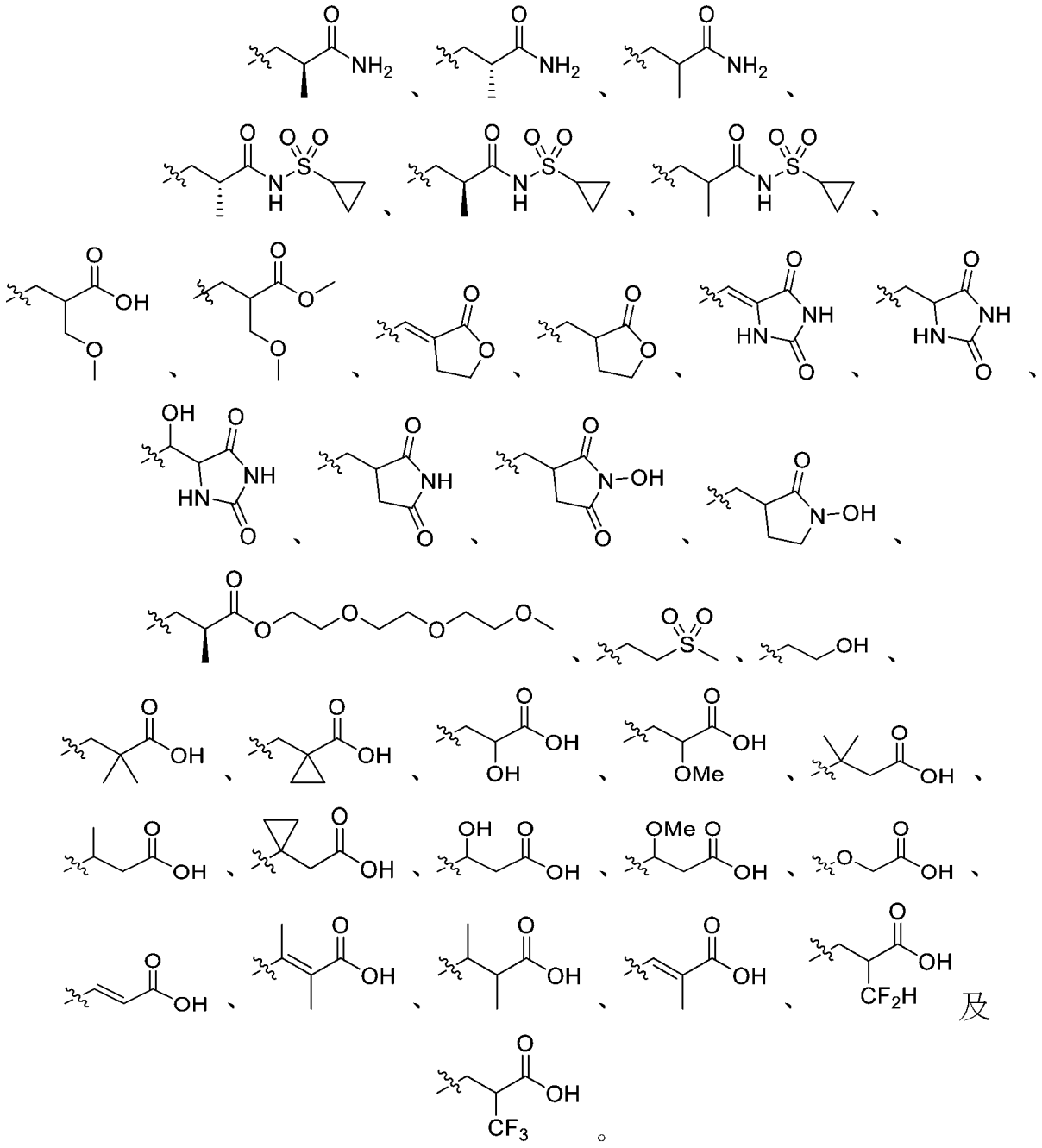
【請求項20】如請求項16之化合物，其中各R^d獨立地選自氫、甲基、-CF_3、-CF_2H或-CFH_2。

【請求項21】如請求項17之化合物，其中各R^d獨立地選自氫及甲基。

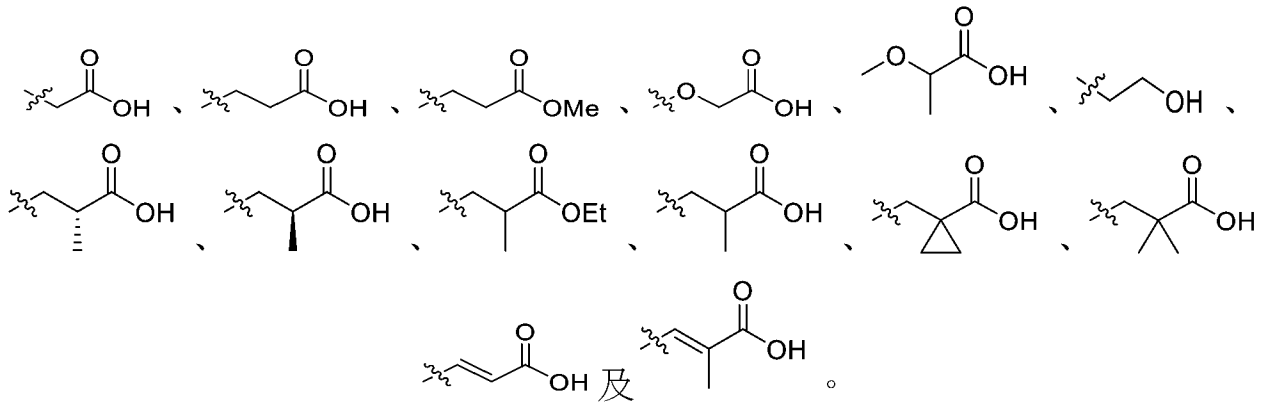
【請求項22】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^D之至少一個例子選自由以下組成之群：



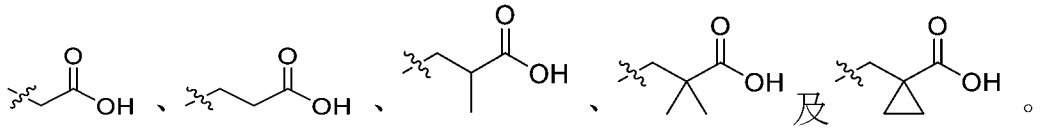




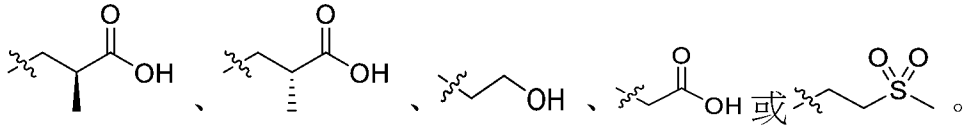
【請求項23】如請求項19之化合物，其中R^D之至少一個例子選自由以下組成之群：



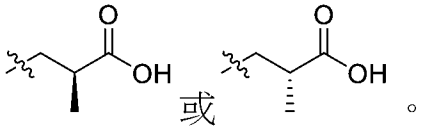
【請求項24】如請求項20之化合物，其中R^D係



【請求項25】如請求項21之化合物，其中R^D係



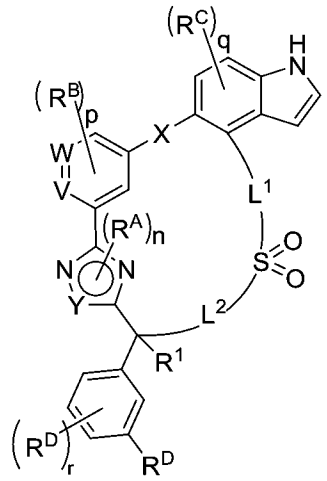
【請求項26】如請求項21之化合物，其中R^D係



【請求項27】如先前請求項中任一項之化合物，其中，環A選自由咪唑、吡唑、四唑、噁唑、噻唑及1, 2, 4三唑組成之群。

【請求項28】如先前請求項中任一項之化合物，其中各R^A獨立地選自氫、甲基及-CD_3。

【請求項29】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-e)：



(I-e)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項30】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈且L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代。

【請求項31】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^1係經甲基之1-3個例子取代之C_{1-6}伸烷基鏈且L^2係C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

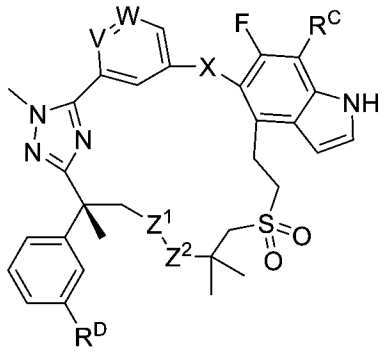
【請求項32】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^1係未取代之C_2伸烷基鏈。

【請求項33】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

【請求項34】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

【請求項35】如先前請求項中任一項之化合物，其中L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

【請求項36】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-f)：



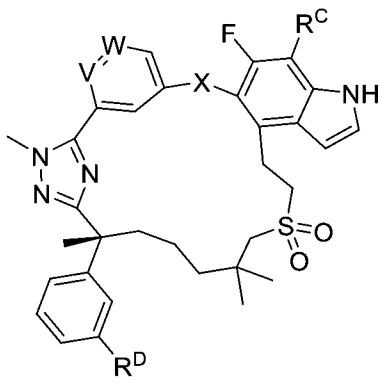
(I-f)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中Z^1係-CH_2-或-O-；且

Z^2係-CH_2-或-O-。

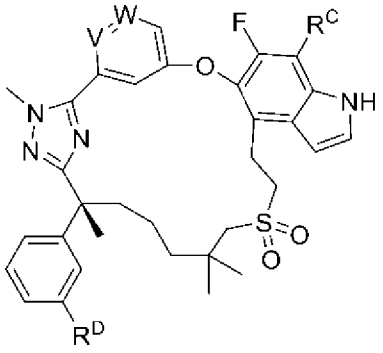
【請求項37】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-g)



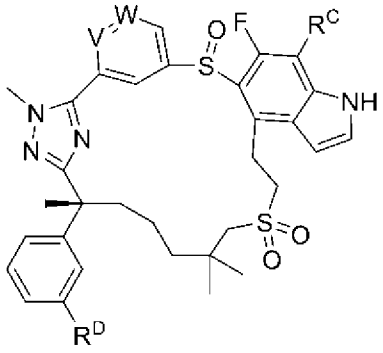
(I-g)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項38】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-g1)或(I-g2)



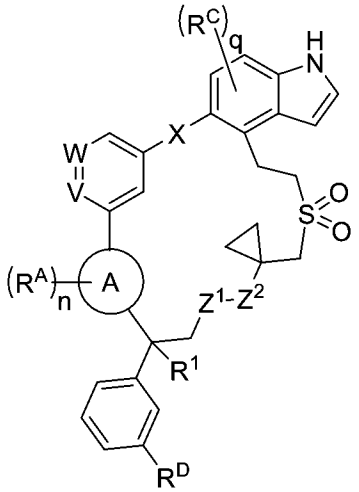
或



(I-g1)　　(I-g2)

或其醫藥學上可接受之鹽。

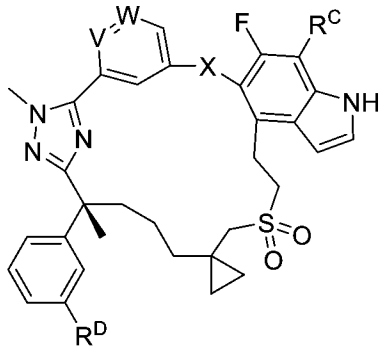
【請求項39】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-h)：



(I-h)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

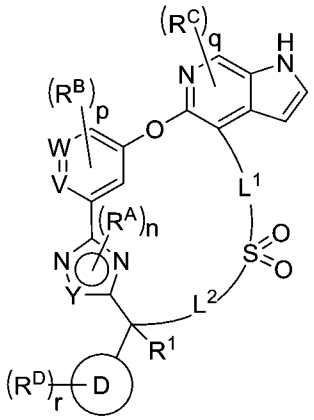
【請求項40】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-i)



(I-i)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

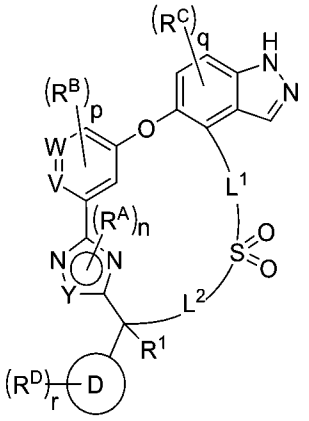
【請求項41】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-j)



(I-j)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

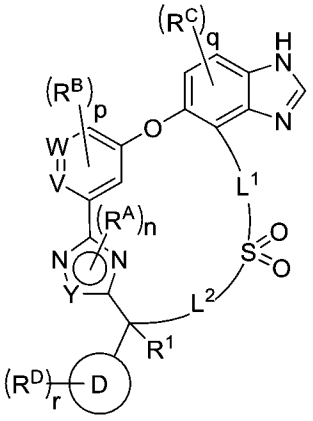
【請求項42】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-k)



(I-k)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項43】如先前請求項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(I-m)



(I-m)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項44】如先前請求項中任一項之化合物，其中Z^1係-O-且Z^2係-CH_2-。

【請求項45】如先前請求項中任一項之化合物，其中Z^1係-CH_2-且Z^2係–O-。

【請求項46】如先前請求項中任一項之化合物，其中Z^1係-CH_2-且Z^2係-CH_2-。

【請求項47】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^1係視情況經取代之C_1-C_3脂族。

【請求項48】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^1係視情況經取代之甲基或-CD_3。

【請求項49】如先前請求項中任一項之化合物，其中各R^d獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_3脂族。

【請求項50】如先前請求項中任一項之化合物，其中至少一個R^d係視情況經取代之C_1-C_3脂族。

【請求項51】如先前請求項中任一項之化合物，其中至少一個R^d係甲基。

【請求項52】如先前請求項中任一項之化合物，其中各R^A獨立地係視情況經取代之C_1-C_3脂族。

【請求項53】如先前請求項中任一項之化合物，其中各R^A獨立地係甲基或-

CD_3。

【請求項54】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^C係鹵素。

【請求項55】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^C獨立地係氟基或氯基。

【請求項56】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^D係-COOH。

【請求項57】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^D係鹵素。

【請求項58】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^D係氟基。

【請求項59】如先前請求項中任一項之化合物，其中R^C係氫。

【請求項60】一種選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之化合物。

【請求項61】一種醫藥組合物，其包含先前請求項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項62】一種治療CFTR介導之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與如請求項1-60中任一項之化合物或如請求項61之醫藥組合物。

【請求項63】如請求項62之方法，其中該疾病或疾患選自：囊性纖維化、氣喘、煙霧誘發的COPD、慢性支氣管炎、鼻竇炎、便秘、胰臟炎、胰臟功能不全、由先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)引起的男性不孕症、輕度肺部疾病、特發性胰臟炎、過敏性支氣管肺麴菌病(ABPA)、肝臟疾病、遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沉著病、凝血纖溶缺陷、蛋白質C缺乏症、1型遺傳性血管性水腫、脂質加工缺陷、家族性高膽固醇血症、1型乳糜微粒血症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、I細胞病/偽Hurler症、黏多醣症、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II型、多內分泌腺病/高胰島素血症、糖尿病、拉隆氏侏儒症(Laron dwarfism)、髓過氧化物酶缺乏症、原發性副甲狀腺腺功能減退症、黑色素瘤、1型糖解障礙CDG (glycanosis CDG type 1)、先天性甲狀腺功能亢進症、成骨不全症、遺傳性低纖維素原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神經生理性DI、腎源性DI、恰克-馬利-杜斯氏症候群

(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩梅病(Perlizaeus-Merzbacher disease)、神經退化性疾病、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮側索硬化症、進行性核上神經麻痺症、皮克氏病(Pick's disease)、多種多聚麩醯胺神經疾病、亨廷頓舞蹈症(Huntington's)、脊髓小腦性共濟失調I型、脊髓及延髓肌萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體(dentatorubal pallidoluysian)、強直性肌營養不良、海綿狀腦病、遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease)、法布瑞氏症(Fabry disease)、施特勞斯勒-沙因克氏症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、乾眼症、乾燥症(Sjogren's disease)、骨質疏鬆症、骨質減少、骨癒合及骨生長、骨修復、骨再生、減少骨吸收、增加骨沉積、戈勒姆症候群(Gorham's Syndrome)、氯離子通道病、先天性肌強直、巴特氏症候群III型(Bartter's syndrome type III)、登特病(Dent's disease)、過度驚嚇症(hyperekplexia)、癲癇、過度驚嚇症、溶小體貯積症、安格曼症候群(Angelman syndrome)、原發性纖毛運動障礙(PCD)、伴有內臟易側之PCD、未伴有內臟易側之PCD及纖毛髮育不全。

【請求項64】如請求項62或63之方法，其中該疾病或疾患選自：囊性纖維化、先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)、急性、復發性或慢性胰臟炎、播散性支氣管擴張、氣喘、過敏性肺麴黴病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性鼻竇炎、乾眼症、蛋白質C缺乏症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、1型乳糜微粒血症、輕度肺部疾病、脂質加工缺陷、1型遺傳性血管性水腫、凝血纖溶病(coagulation-fibrinolyis)、遺傳性血色素沉著病、CFTR相關代謝症候群、慢性支氣管炎、便秘、胰臟功能不全、遺傳性肺氣腫及修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)。

【請求項65】如請求項62-64中任一項之方法，其中該疾病或疾患係囊性纖維化。

【請求項66】一種治療個體之囊性纖維化之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1-60中任一項之化合物或如請求項61之醫藥組合物。

【請求項67】如請求項66之方法，其中該個體係人類。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 化合物、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】 COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於化合物或其醫藥學上可接受之鹽、包含所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的藥物組合物、及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 囊性纖維化(CF)係一種體染色體隱性遺傳病，其由cAMP激活之質膜氯離子通道——囊性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能缺陷引起，會導致肺部及其他併發症。編碼CFTR之基因已被鑑定並測序(參見Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347:382-386；Rich, D. P. 等人 (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245:1066-1073)。CFTR係ATP結合盒(ABC)超家族之成員，由兩個六跨膜域(MSD1及MSD2)、兩個核苷酸結合域(NBD1及NBD2)、一個調節區(R)及四個胞膜環(CL1-4)構成。CFTR蛋白主要位於上皮細胞之頂端膜，CFTR蛋白在該處之功能係將陰離子(包括氯離子、碳酸氫根離子及硫氰酸根離子)傳導到細胞內外。CFTR可能對包括上皮鈉通道ENaC在內之其他電解質通道具有調節作用。

【0003】 在囊性纖維化患者中，CFTR之缺失或功能障礙會導致外分泌腺功能障礙及多系統疾病，其特徵在於胰腺功能不全及吸收不良，以及肺部黏液纖毛清除異常、黏液淤積、慢性肺部感染及炎症、肺功能下降以及最終的呼吸衰竭。

【0004】 雖然CFTR基因中已鑑定出超過1,900種突變，但人們對每種

CFTR突變如何影響通道功能之詳細瞭解卻只限於少數幾種。(Derichs, European Respiratory Review, 22:127, 58-65 (2013))。最常見之CFTR突變係第一核苷酸結合域(NBD1)中殘基508 (ΔF508)處之苯丙胺酸框內缺失。超過70%之囊性纖維化患者在至少一個CFTR等位基因之殘基508處存在缺失。這一關鍵苯丙胺酸之喪失導致NBD1在生理溫度下構象不穩定，並損害了NDB1與CFTR第二跨膜域(ICL4)之間之域間界面之完整性。ΔF508突變引起產生錯誤折疊之CFTR蛋白，這種蛋白沒有被輸送到質膜，而係被保留在內質網中，並由泛素-蛋白酶體系統降解。

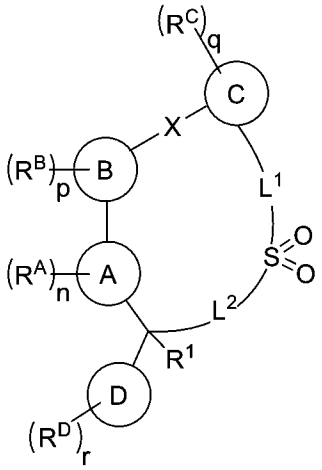
【0005】 質膜處之功能性CFTR通道之喪失會破壞離子平衡及氣道表面水合作用，從而導致肺功能下降。纖毛周圍液體體積減少及黏液黏度增加會阻礙黏液纖毛清除，導致慢性感染及炎症。在肺部，CFTR功能之喪失會導致改變之陰離子傳導性之下游之許多生理效應，從而導致諸如胰腺、腸道及膽囊等其他器官之功能障礙。

【0006】 藉由研究CFTR錯誤折疊及矯正之機理態樣，已鑑定出作為CF調節劑之小分子，其可充當穩定劑。

【0007】 儘管已經鑑定出了調節CFTR之化合物，但這種致命疾病仍無法治癒，因此需要鑑定出新的化合物及新的治療方法，以及用於治療患者之囊性纖維化及其他CFTR介導之疾患及疾病或者減輕其嚴重程度之新方法。

【發明內容】

【0008】 本揭露包括一種式A化合物：



A

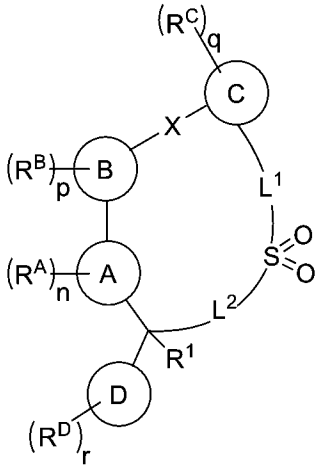
或其醫藥學上可接受之鹽。此外，本揭露尤其包括醫藥組合物、使用式A化合物之方法及製造式A化合物之方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0009】 在一些實施例中，本揭露包括一種式A化合物：



A

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S($O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-C($CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-S($O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

環A係視情況經取代之5員雜芳基，其包含1-3個選自由N、O或S組成之群的雜原子；

環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基；

環C係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-10員雜芳基；

環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-6員雜芳基；

X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-N(R^2)-；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3；

各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N($R^2)_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N($R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^C獨立地係鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N($R^2)_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-N($R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)N($R^2)_2$、C(O)OR^2、

-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族及-CD_3；

各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、-$S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)；

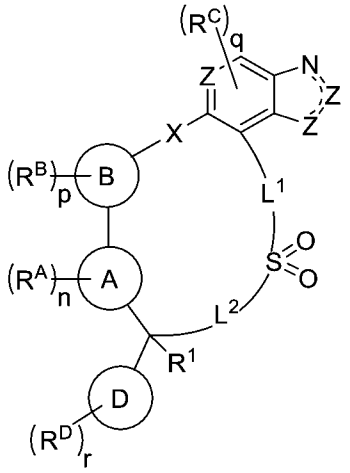
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3或4；

q係0、1或2；且

r係0、1、2、3、4或5。

【0010】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-$N(R^2)$-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經

-$C(CD_3)_2$-、-O-、-$N(R^2)$-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-$S(O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代；

環A係視情況經取代之5員雜芳基，其包含1-4個選自由N、O或S組成之群的雜原子；

環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基；

環D係視情況經取代之苯基或視情況經取代之5-6員雜芳基；

X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-$CHCH_3$、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-$N(R^2)$-；

各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3；

各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)$N(R^2)_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^C獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OH、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基；

各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)$N(R^2)_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代；

其中R^D之兩個例子可一起形成視情況經取代之5-7員碳環、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

各R^d獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)$N(R^2)_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-$N(R^2)_2$、-$S(O)_2R^2$視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環

基；

R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、$-OR^2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族、包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的3-6員雜環基及$-CD_3$；

各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、$-S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)；

各Z獨立地係-CH=、-N=或-NH-；

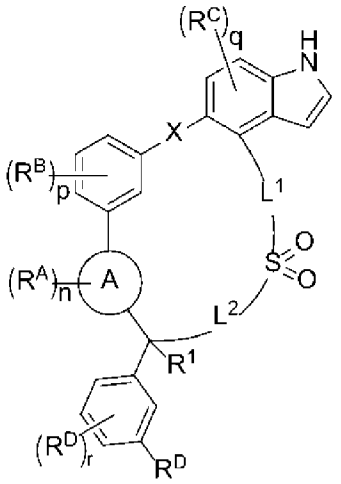
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3或4；

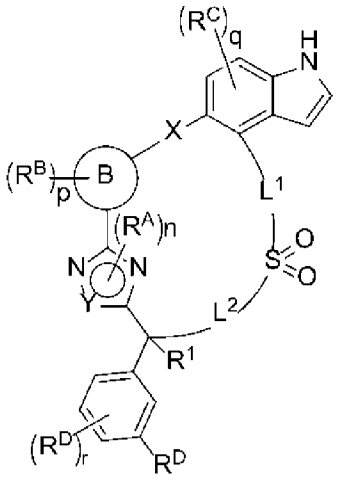
q係0、1、2或3；且

r係0、1、2、3、4或5。

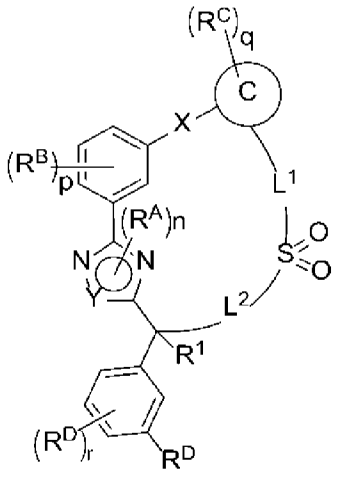
【0011】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-a、I-b、I-c或I-d化合物：



(I-a)、

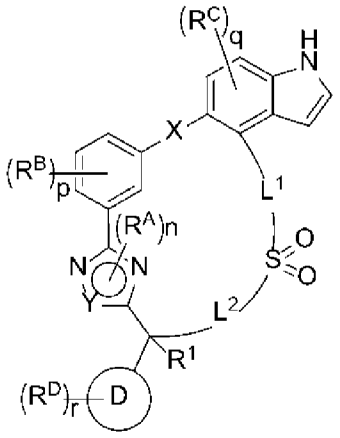


(I-b)、



(I-c)

或

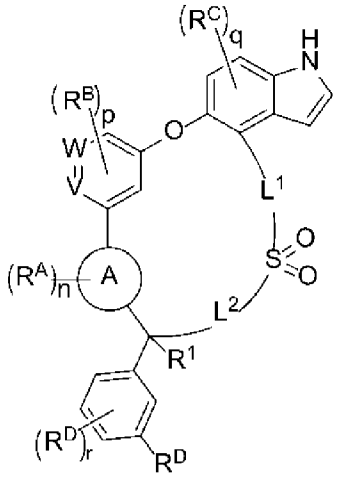


(I-d)

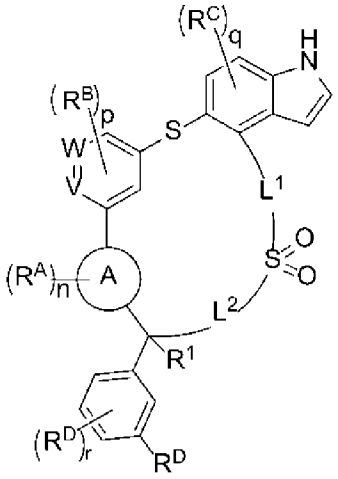
或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環A、環B、環C、環D、L^1、L^2、X、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

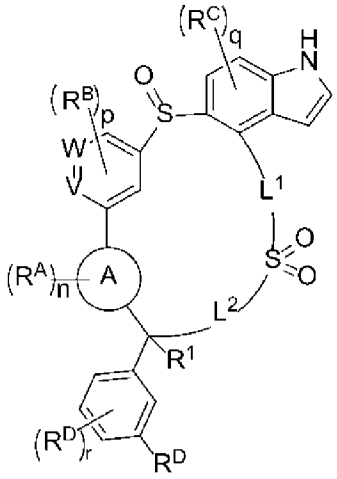
【0012】 在一些實施例中，化合物具有式(I-a1)、(I-a2)、(I-a3)、(I-a4)或(I-a5)：



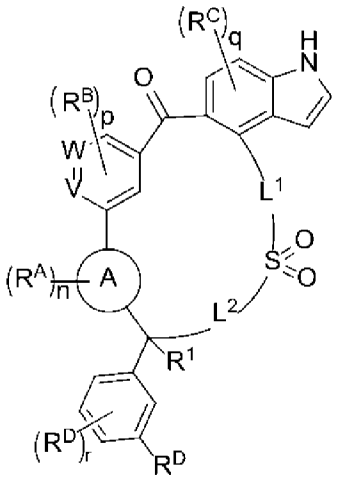
(I-a1)、



(I-a2)、

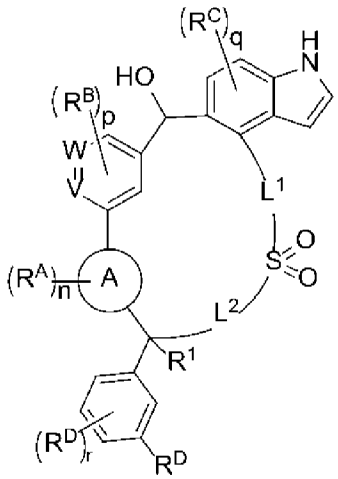


(I-a3)、



(I-a4)

或

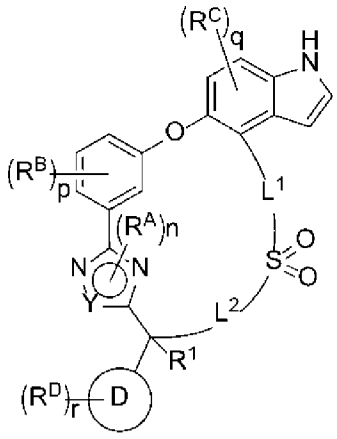


(I-a5)，

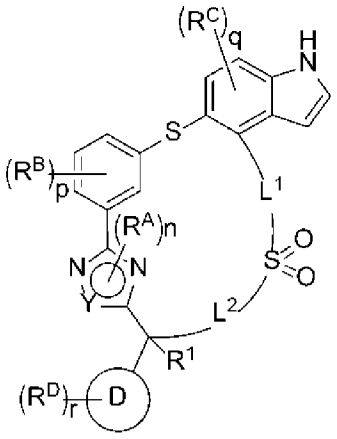
或其醫藥學上可接受之鹽。

其中環A、L^1、L^2、W、V、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

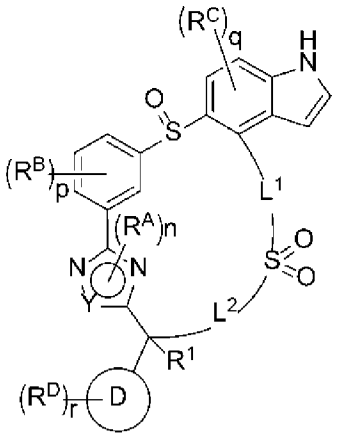
【0013】 在一些實施例中，化合物具有式(I-d1)、(I-d2)、(I-d3)、(I-d4)或(I-d5)



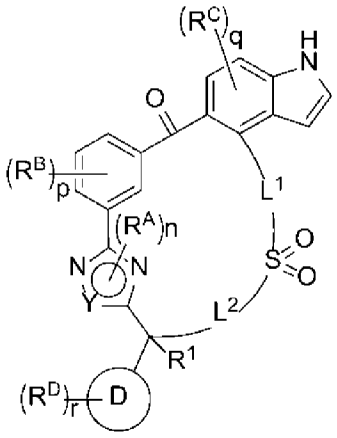
(I-d1)

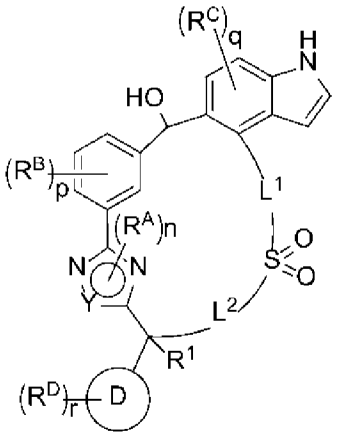


(I-d2)



(I-d3)

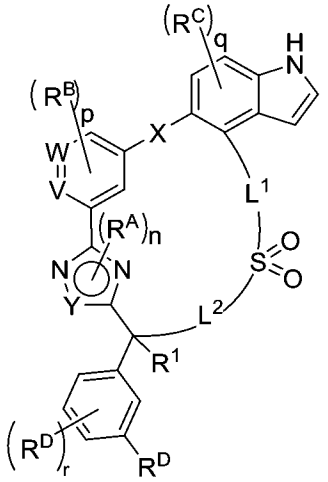




或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環D、L^1、L^2、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

【0014】 在一些實施例中，本揭露包括具有式(I-e)之化合物：

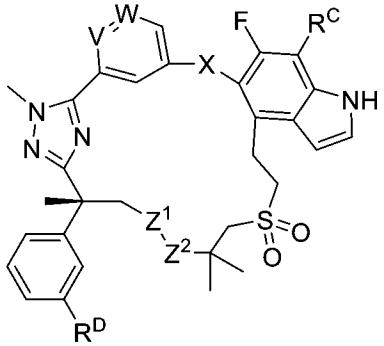


I-e，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中L^1、L^2、V、W、X、Y、R^1、R^A、R^B、R^C、R^D、n、p、q及r在本文中定義。

【0015】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-f化合物：

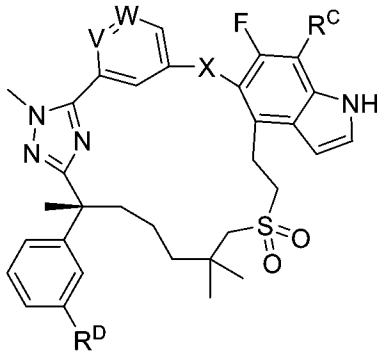


I-f，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中V、W、X、Z^1、Z^2、R^C及R^D在本文中定義。

【0016】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-g化合物：

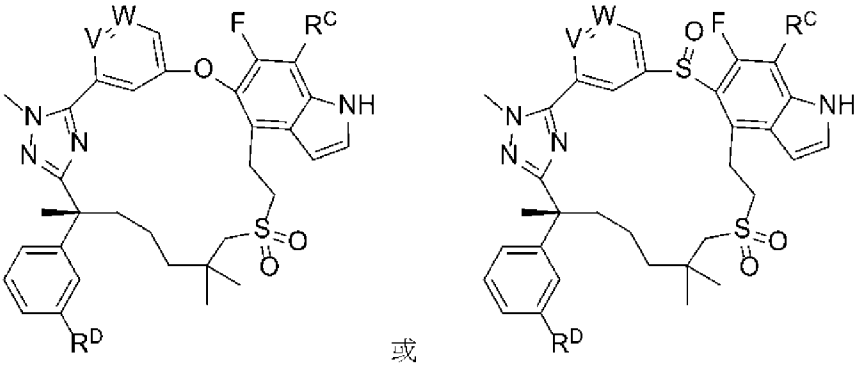


I-g，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中V、W、X、R^C及R^D在本文中定義。

【0017】 在一些實施例中，本揭露包括一種具有式(I-g1)或(I-g2)之化合物

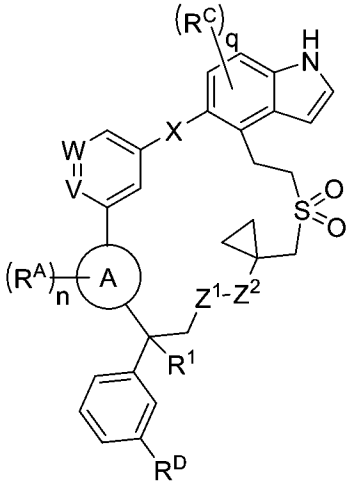


或

(I-g1) (I-g2)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中V、W、R^C及R^D在本文中定義。

【0018】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-h化合物：

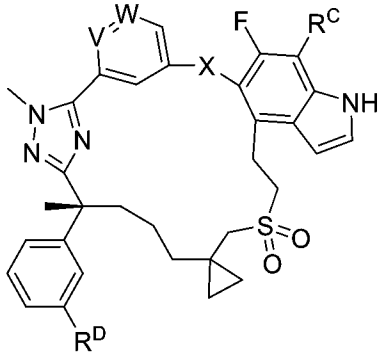


I-h，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環A、W、V、X、Z^1、Z^2、R^1、R^A、R^C、R^D、n及q在本文中定義。

【0019】 在一些實施例中，本揭露包括一種式I-i化合物：



I-i，

或其醫藥學上可接受之鹽，

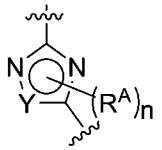
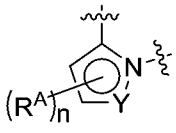
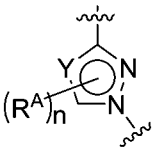
其中環A、V、W、X、R^1、R^C及R^D在本文中定義。

環A

【0020】 在一些實施例中，環A係包含1-4個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含1-3個選自由N及O組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含1個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含2個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包含3個氮原子的視情況經取代之5員雜芳基。

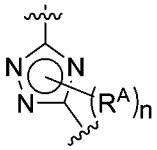
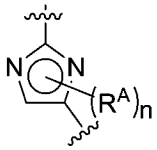
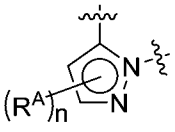
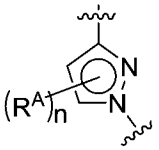
【0021】 在一些實施例中，環A選自由呋喃、吡咯、噻吩、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑及噻二唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由呋喃、吡咯、噻吩、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、三唑、四唑、噁二唑及噻二唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由咪唑、吡唑及三唑組成之群。在一些實施例中，環A選自由咪唑及三唑組成之群。

【0022】 在一些實施例中，環A係

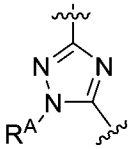
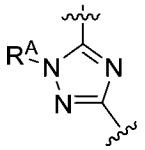
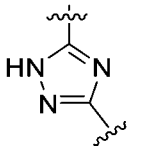
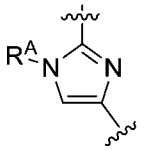
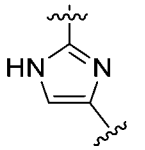
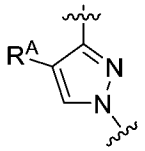
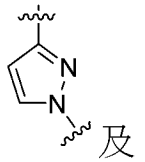

、

或


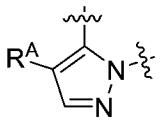
其中Y係C或N。

【0023】 在一些實施例中，環A選自由以下組成之群：


、

、

及

。

【0024】 在一些實施例中，環A選自由以下組成之群：

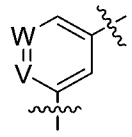

、

、

、

、

、

、

及



環B

【0025】 在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基或視情況經取代之6員雜芳基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶或視情況經取代之吡啶酮。在一些實施例中，環B係視情況經取代之苯基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之吡啶基。在一些實施例中，環B係視情況經取代之吡啶酮。。

【0026】 在一些實施例中，環B係

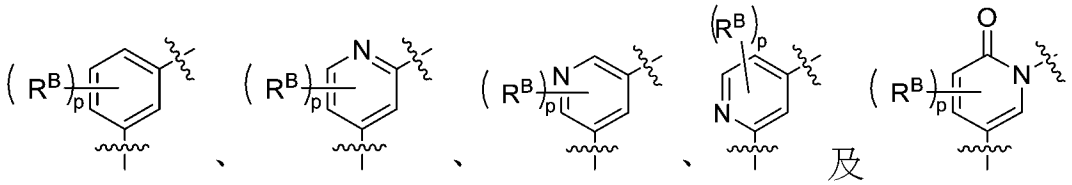

，

其中

W係-CH=、-C(R^B)=或-N=；且

V係-CH=、-C(R^B)=或-N=。

【0027】 在一些實施例中，環B選自由以下組成之群：

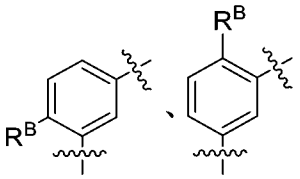
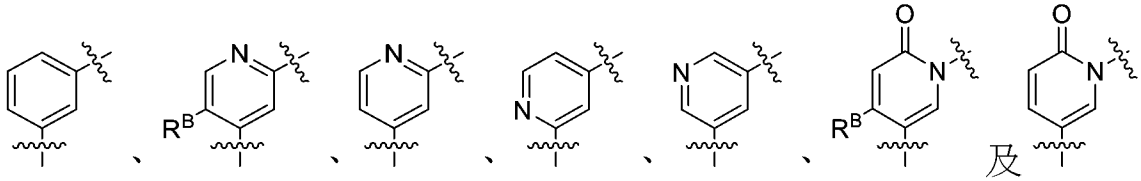

、

、

、

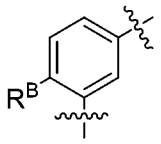
及

。

【0028】 在一些實施例中，環B選自由以下組成之群：

、

及

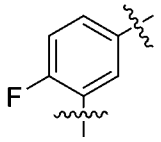
。

【0029】 在一些實施例中，環B係



。

【0030】 在一些實施例中，環B係

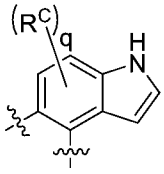


。

環C

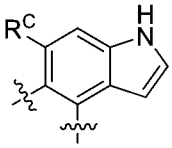
【0031】 在一些實施例中，環C係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-10員雜芳基。在一些實施例中，環C係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之9-10員雜芳基。在一些實施例中，環C選自由以下組成之群：視情況經取代之吲哚、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之6-氮雜吲哚及視情況經取代之7-氮雜吲哚。在一些實施例中，環C係視情況經取代之吲哚。

【0032】 在一些實施例中，環C係



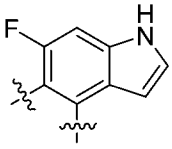
。

【0033】 在一些實施例中，環C係



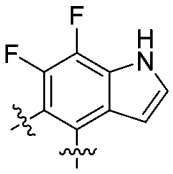
。

【0034】 在一些實施例中，環C係

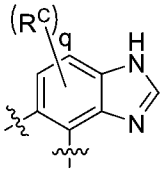


。

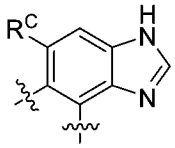
【0035】 在一些實施例中，環C係


。

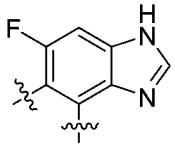
【0036】 在一些實施例中，環C係


。

【0037】 在一些實施例中，環C係


。

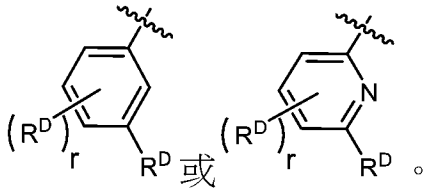
【0038】 在一些實施例中，環C係


。

環D

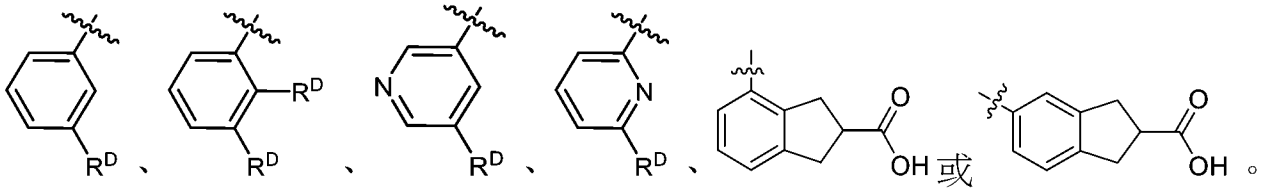
【0039】 在一些實施例中，環D係視情況經取代之苯基或包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，環D係視情況經取代之苯基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基。在一些實施例中，環D係包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環D係視情況經取代之吡啶。

【0040】 在一些實施例中，環D係

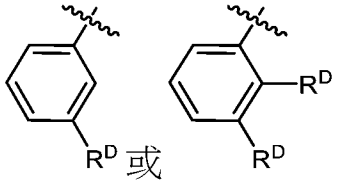

或

。

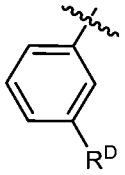
【0041】 在一些實施例中，環D係



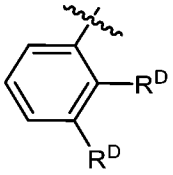
【0042】 在一些實施例中，環D係



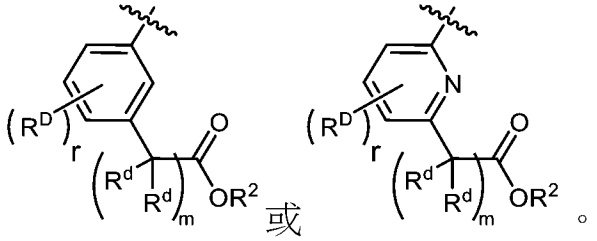
【0043】 在一些實施例中，環D係



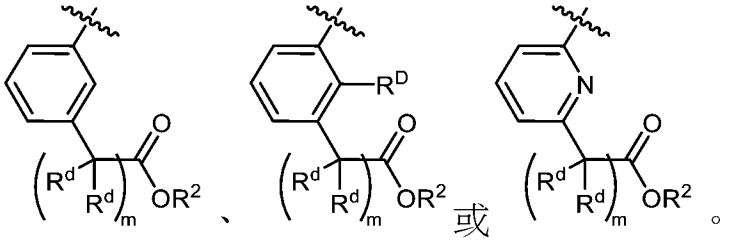
【0044】 在一些實施例中，環D係



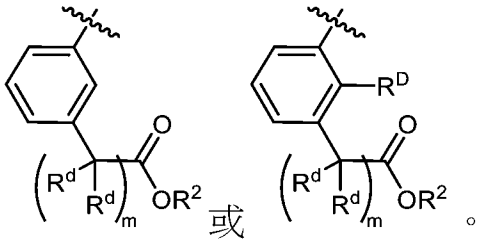
【0045】 在一些實施例中，環D係



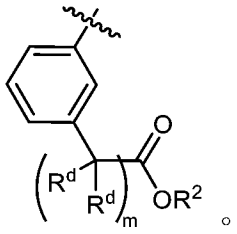
【0046】 在一些實施例中，環D係



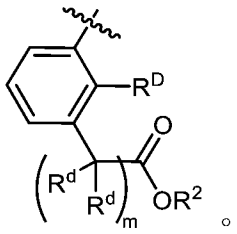
【0047】 在一些實施例中，環D係



【0048】 在一些實施例中，環D係



【0049】 在一些實施例中，環D係

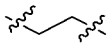


L^1及L^2

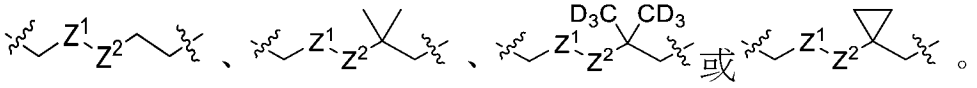
【0050】 在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、視情況經取代之3-6員碳環基、、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-$C(CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)、-C(O)-、-S-、-S(O)-、視情況經取代之3-6員碳環基、-$S(O)_2$-、視情況經取代之C_2伸烯基或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-$S(O)_2$-、或視情況經取代之5-6員雜芳基替代，且L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中1-3個亞甲基單元視情況且獨立地經-$C(CD_3)_2$-、-O-、-N(R^2)-、-C(O)-、-$S(O)_2$-、或視情況經取代之5-6員雜芳基替代。在一些實施例中，L^1係視情況經取代之C_{1-6}伸

烷基鏈且L^2係視情況經取代之C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代。在一些實施例中，L^1係經甲基之1-3個例子取代之C_{1-6}伸烷基鏈且L^2係C_{1-6}伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^1係未經取代之C_2伸烷基鏈。在一些實施例中，L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2之亞甲基單元之一視情況經-O-替代且其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^2係C_5伸烷基鏈，其中L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。在一些實施例中，L^2視情況經甲基之1-3個例子取代。

【0051】 在一些實施例中，L^1係

。

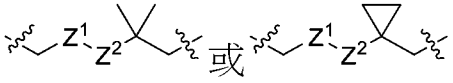
【0052】 在一些實施例中，L^2係

。

其中Z^1係-CH_2-、-CF_2-、-C(O)-或-O-；且

Z^2係-CH_2-、-CF_2-、-C(O)-或-O-。

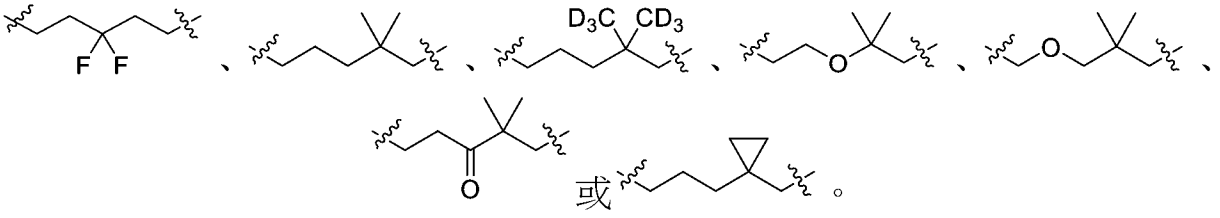
【0053】 在一些實施例中，L^2係

。

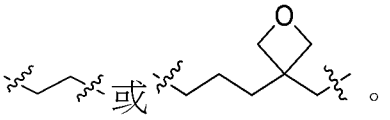
其中Z^1係-CH_2-或-O-；且

Z^2係-CH_2-或-O-。

【0054】 在一些實施例中，L^2係

。

【0055】 在一些實施例中，L^2係

。

【0056】 在一些實施例中，Z^1係-CH_2-，且Z^2係-O-。在一些實施例中，Z^1係-O-，且Z^1係-CH_2-。

R^A

【0057】 在一些實施例中，各R^A獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基及-CD_3。在一些實施例中，各R^A獨立地選自氰基及視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，各R^A獨立地選自氰基及視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，各R^A獨立地係視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，R^A係甲基。

R^B

【0058】 在一些實施例中，各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族及視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，各R^B獨立地選自鹵素及氰基。在一些實施例中，各R^B獨立地選自由鹵素及視情況經取代之C_1-C_3烷基組成之群。在一些實施例中，各R^B獨立地選自鹵素。在一些實施例中，R^B係氟基。

R^C

【0059】 在一些實施例中，各R^C獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、視情況經取代之C_1-C_6脂族或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，各R^C獨立地選自鹵素、氰基及視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，各R^C獨立地選自鹵素。在一些實施例中，R^C係氟基。

R^D

【0060】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、-C(O)N(R^2)$_2$、-C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例

子取代；

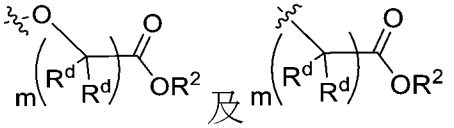
其中R^D之兩個例子可一起形成視情況經取代之5-7員碳環、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基；

【0061】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、$-C(O)N(R^2)_2$、$-C(O)OR^2$、$-OR^2$、$-N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基，其中各R^D視情況經R^d之1-6個例子取代。

【0062】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、$-C(O)N(R^2)_2$、$-C(O)OR^2$、$-OR^2$、$-N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之C_1-C_3烷氧基、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基。

【0063】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2及視情況經取代之C_1-C_6脂族組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2及視情況經取代之C_1-C_6脂族組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由鹵素、OR^2、視情況經取代之C_1-C_3烷基及視情況經取代之C_2-C_3烯基組成之群。在一些實施例中，各R^D獨立地選自由OR^2、視情況經取代之C_1-C_3烷基及視情況經取代之C_2-C_3烯基組成之群。

【0064】 在一些實施例中，各R^D獨立地選自鹵素、$-C(R^d)_2OR^2$、



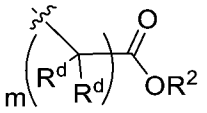
及

，

其中

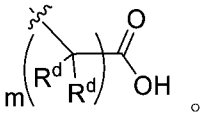
各R^d獨立地選自由氫、視情況經取代之甲基、-OH、-OMe或$-CD_3$組成之群，其中，兩個例子R^d可與它們附接之原子形成環丙基環；且m係0、1、2或3。

【0065】 在一些實施例中，r係1且R^D係-$C(R^d)_2OR^2$或



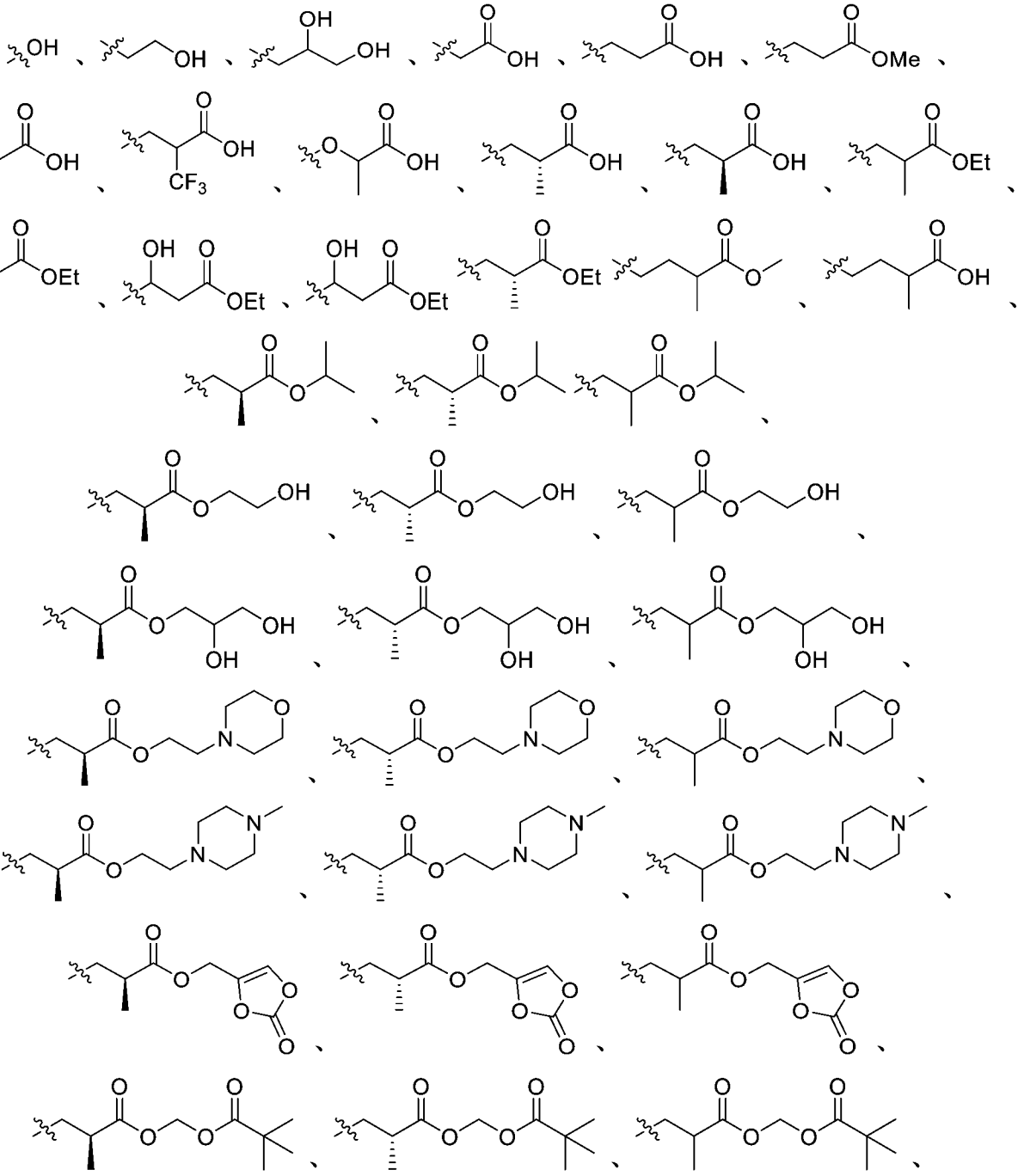
。

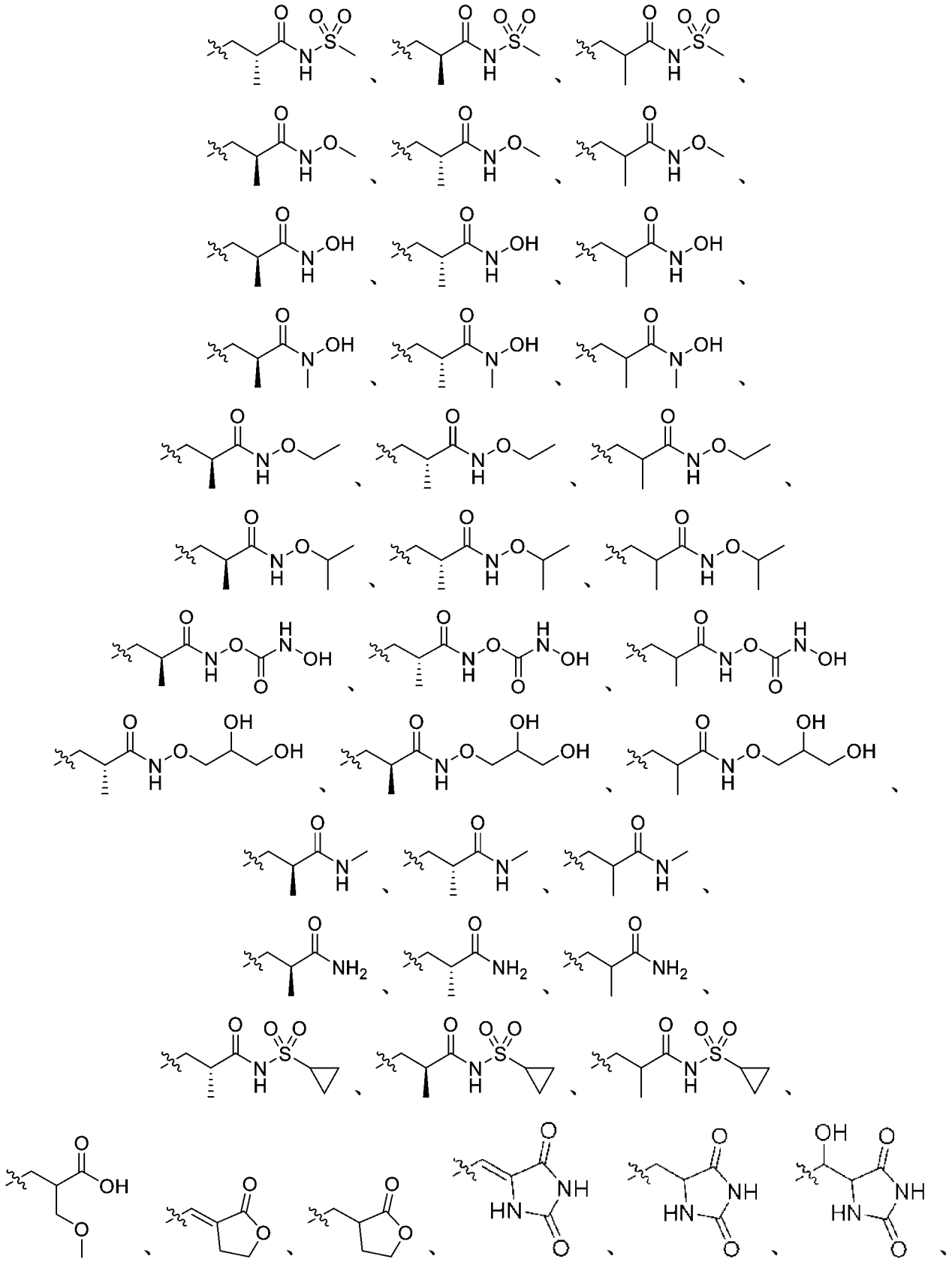
【0066】 在一些實施例中，r係1且R^D係-$C(R^d)_2OH$或

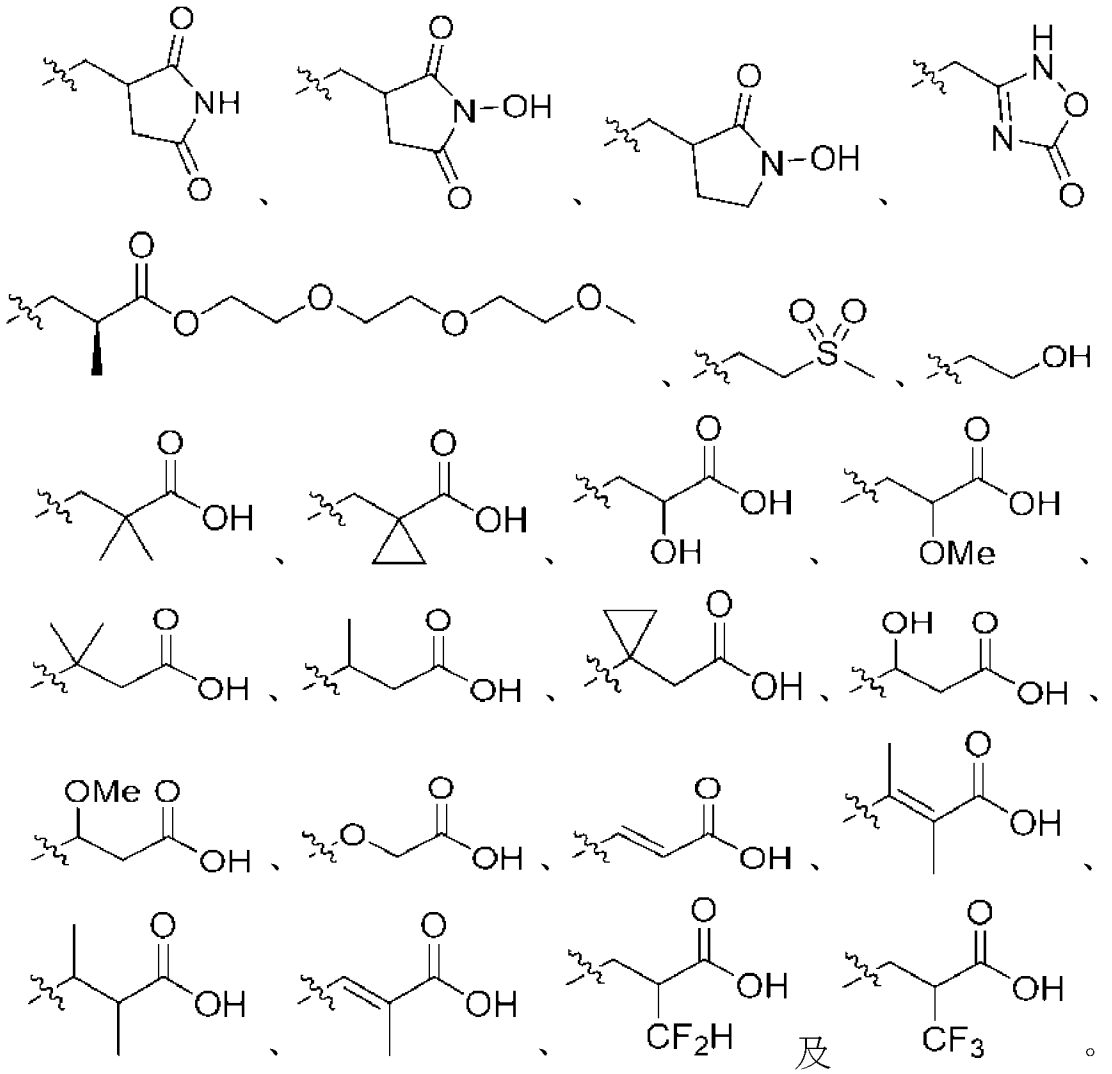


。

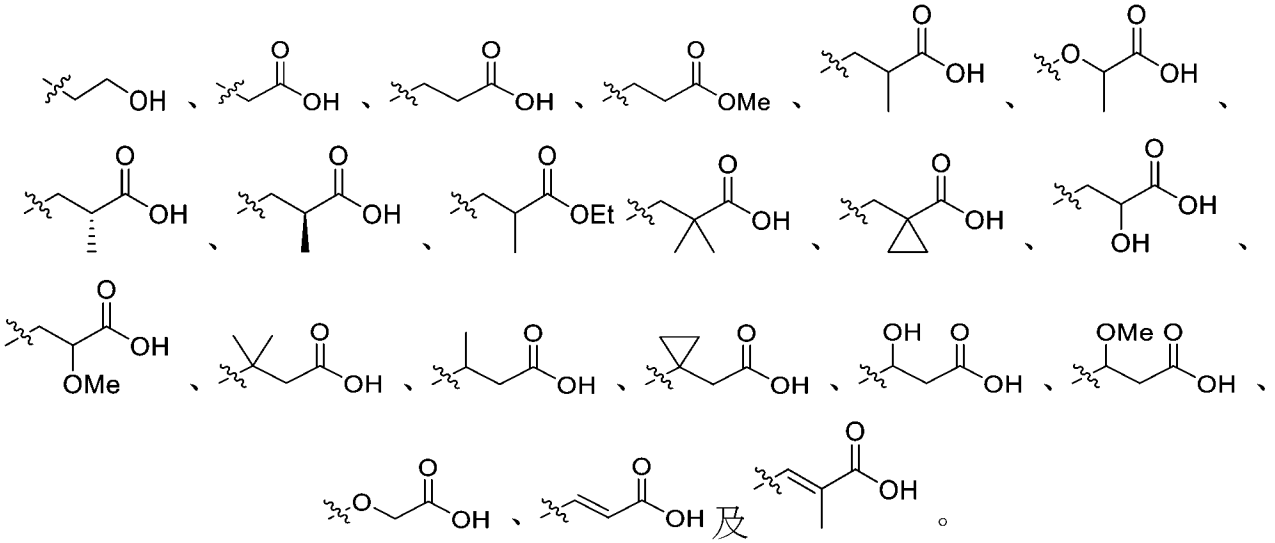
【0067】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：



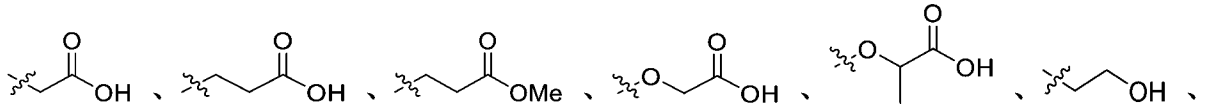


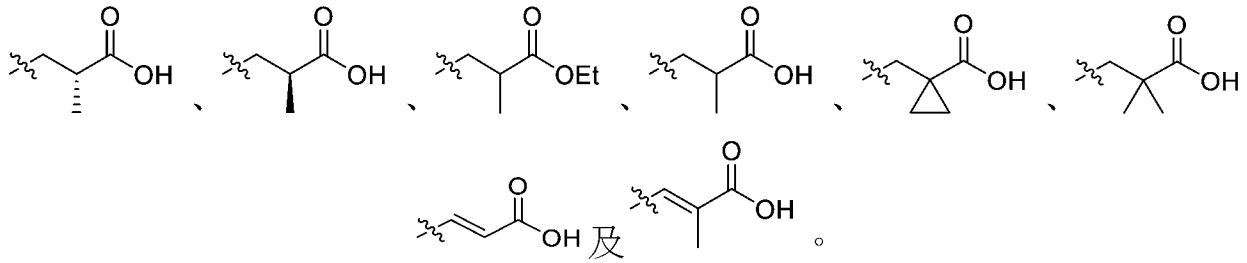


【0068】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：

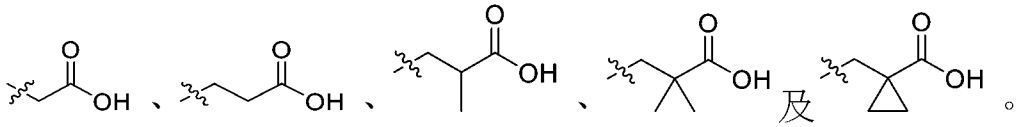


【0069】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：

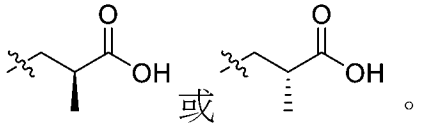




【0070】 在一些實施例中，R^D選自由以下組成之群：



【0071】 在一些實施例中，R^D係



R^1

【0072】 在一些實施例中，R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族、包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的3-6員雜環基及-CD_3。在一些實施例中，R^1選自由以下組成之群：氫、氰基、-OR^2、-$(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$、視情況經取代之C_1-C_3脂族及-CD_3。在一些實施例中，R^1選自由氫、氰基及視情況經取代之C_1-C_3脂族組成之群。在一些實施例中，R^1選自由氫、氰基、視情況經取代之甲基及-CD_3組成之群。在一些實施例中，R^1係視情況經取代之甲基。在一些實施例中，R^1係-CH_3。在一些實施例中，R^1係氫。在一些實施例中，R^1係氰基。在一些實施例中，R^1係-CD_3。在一些實施例中，R^1係-$CH_2NHCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^1係CH_2NH_2。

R^2

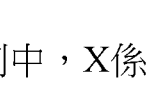
【0073】 在一些實施例中，各R^2獨立地選自氫、視情況經取代之C_1-C_6脂族、-OH、C_1-C_6烷氧基、-$S(O)_2$(視情況經取代之C_1-C_6脂族)。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經取代之C_1-C_3脂族。在一些實施例中，各R^2獨立地係氫或視情況經

取代之甲基。在一些實施例中，R^2係視情況經取代之C_1-C_6脂族。在一些實施例中，R^2係氫。在一些實施例中，各R^2獨立地係視情況經取代之甲基或視情況經取代之乙基。在一些實施例中，各R^2獨立地係視情況經取代之甲基。

R^d

【0074】 在一些實施例中，各R^d獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、-CD_3、-C(O)N(R^2)$_2$、C(O)OR^2、-OR^2、-N(R^2)$_2$、視情況經取代之C_1-C_6脂族、視情況經取代之5-6員雜芳基及包含1-3個選自由N、O或S組成之群之雜原子的視情況經取代之3-6員雜環基。在一些實施例中，各R^d獨立地選自由氫、視情況經取代之C_{1-3}烷基、-OH、-OMe或-CD_3組成之群，其中，兩個例子R^d可與它們附接之原子形成環丙基環。在一些實施例中，各R^d獨立地選自由氫、甲基、-CF_3、-CF_2H或-CFH_2組成之群。在一些實施例中，各R^d獨立地選自氫及甲基。在一些實施例中，R^d係氫。

X

【0075】 在一些實施例中，X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-C(OH)H-、-SO-、-CO-、-SO_2-、-CFH-、-CF_2-及-N(R^2)-。在一些實施例中，X選自由以下組成之群：-O-、-S-、-CH_2-、-SO-、-CO-、-C(OH)H-及-SO_2-。在一些實施例中，X係-O-。在一些實施例中，X係-S-。在一些實施例中，X係-CH_2-。在一些實施例中，X係-SO-。在一些實施例中，X係-CO-。在一些實施例中，X係-C(OH)H-。在一些實施例中，X係-SO_2-。在一些實施例中，X係 或 。在一些實施例中，X係 。在一些實施例中，X係 。

m、n、p、q及r

【0076】 在一些實施例中，m係0、1、2或3。在一些實施例中，m係1、2或3。在一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。在一些實施例中，m係3。

【0077】 在一些實施例中，n係0、1、2或3。在一些實施例中，n係1、2或3。在一些實施例中，n係0。在一些實施例中，n係1。在一些實施例中，n係2。在一些實施例中，n係3。

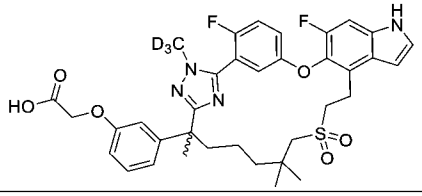
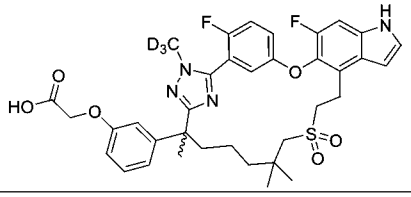
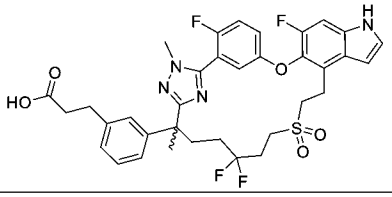
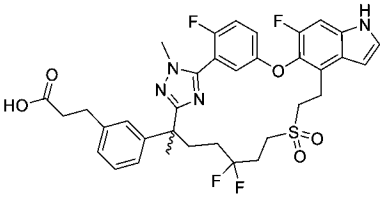
【0078】 在一些實施例中，p係0、1、2、3或4。在一些實施例中，p係1、2、3或4。在一些實施例中，p係0。在一些實施例中，p係1。在一些實施例中，p係2。在一些實施例中，p係3。在一些實施例中，p係4。

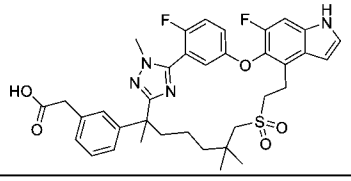
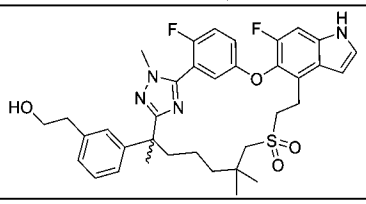
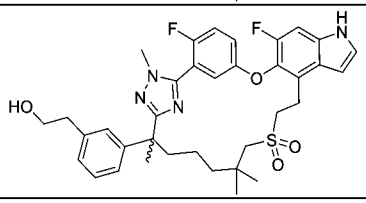
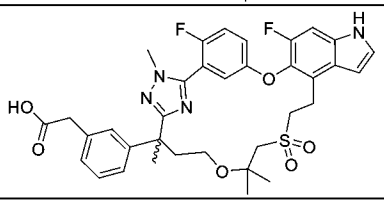
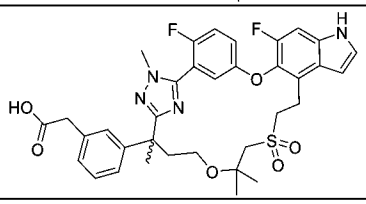
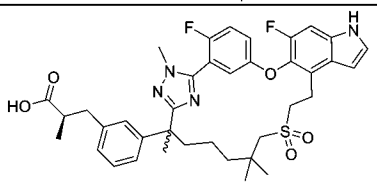
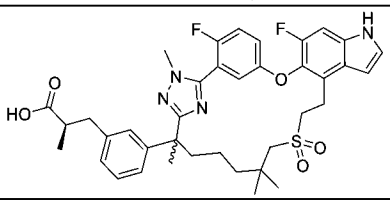
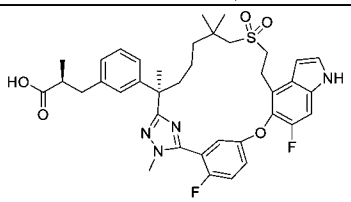
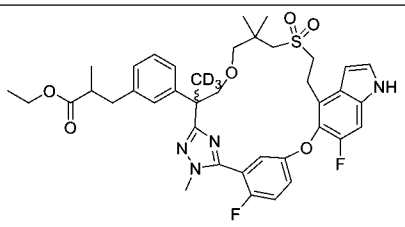
【0079】 在一些實施例中，q係0、1或2。在一些實施例中，q係1或2。在一些實施例中，q係0。在一些實施例中，q係1。在一些實施例中，q係2。

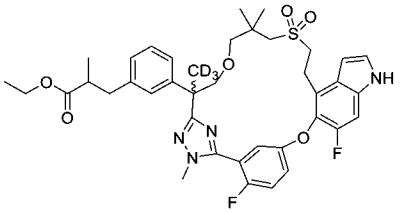
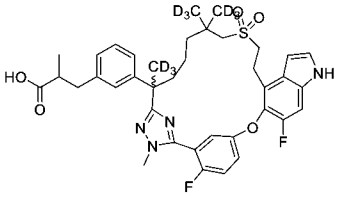
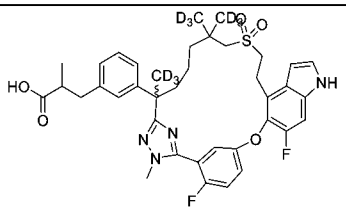
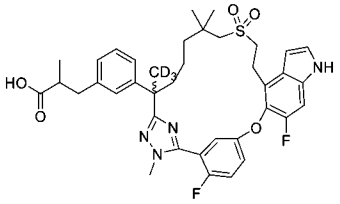
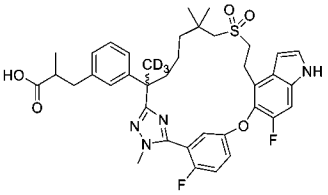
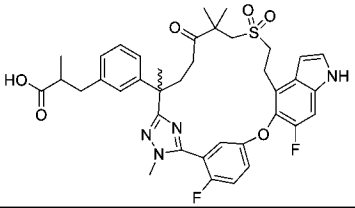
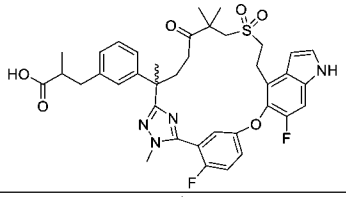
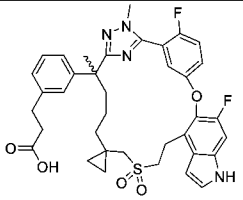
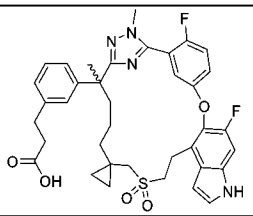
【0080】 在一些實施例中，r係0、1、2、3、4或5。在一些實施例中，r係1、2、3或4。在一些實施例中，r係0。在一些實施例中，r係1。在一些實施例中，r係2。在一些實施例中，r係3。在一些實施例中，r係4。在一些實施例中，r係5。

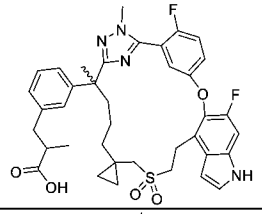
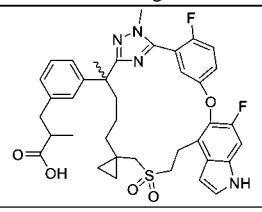
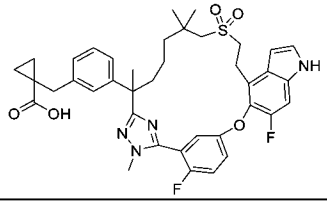
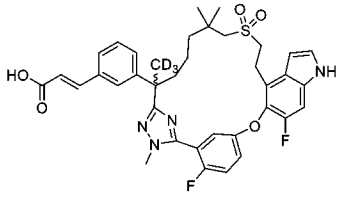
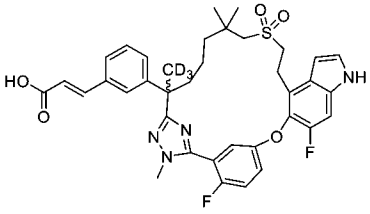
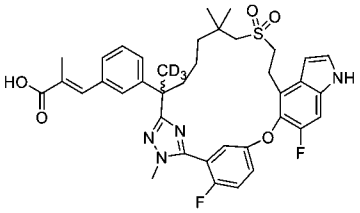
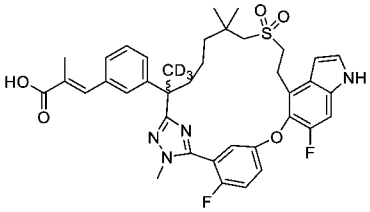
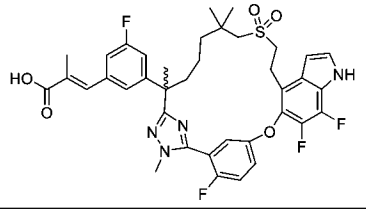
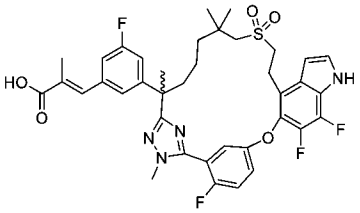
【0081】 在一些實施例中，本揭露包括表1中列出之化合物。

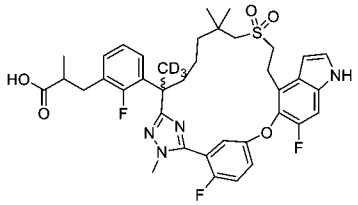
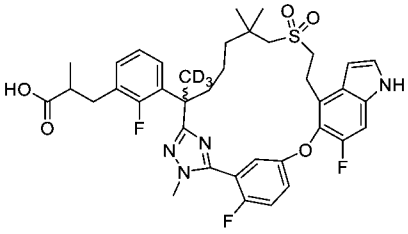
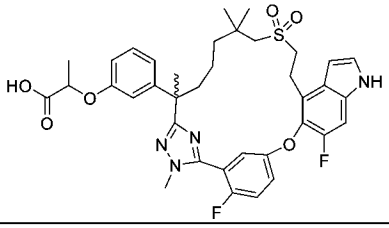
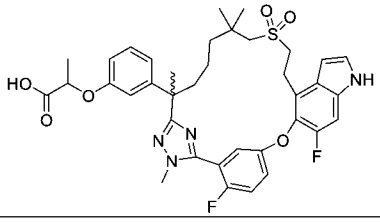
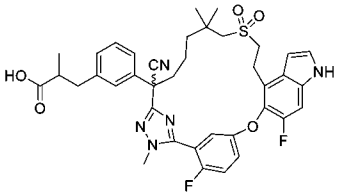
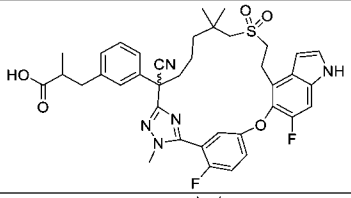
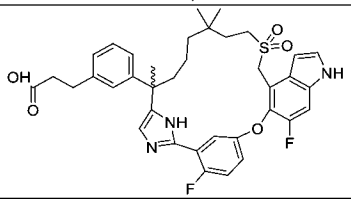
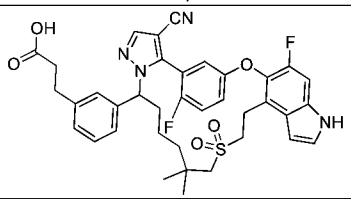
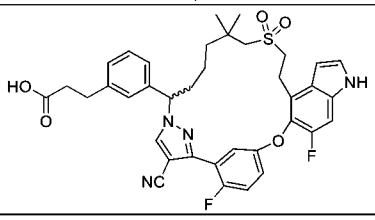
表1

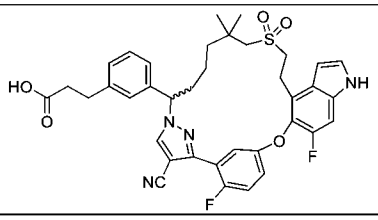
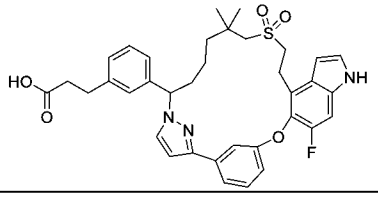
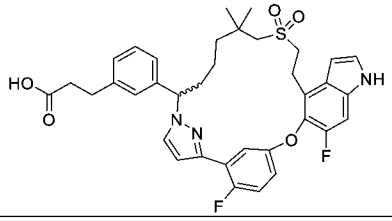
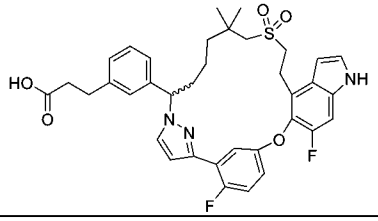
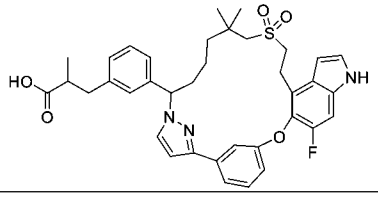
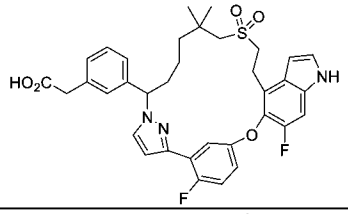
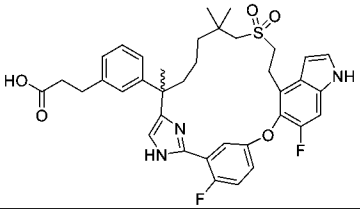
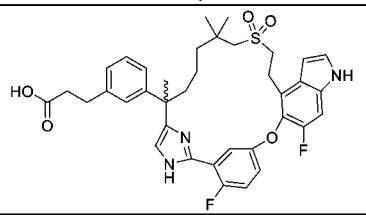
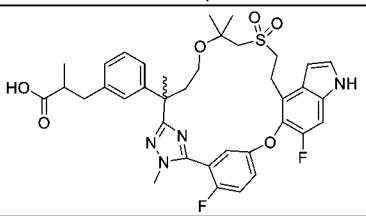
化合物編號	結構
1A	
1B	
2A	
2B	

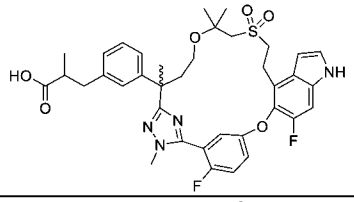
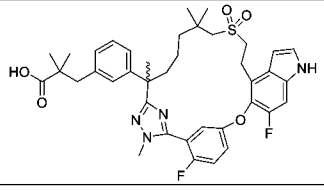
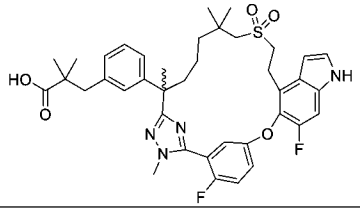
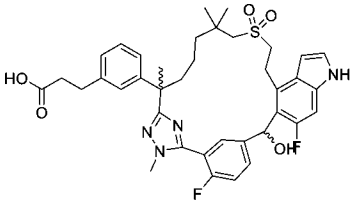
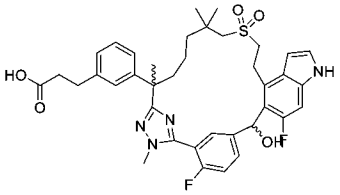
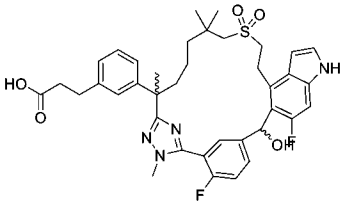
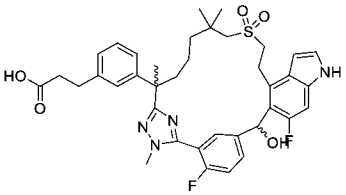
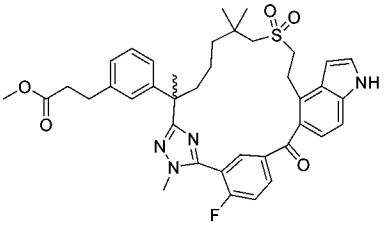
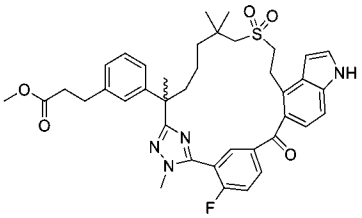
3	
4A	
4B	
5A	
5B	
6A	
6B	
7	
8A	

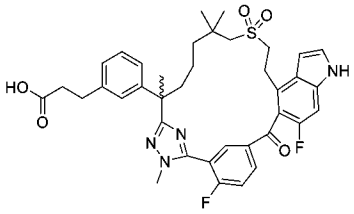
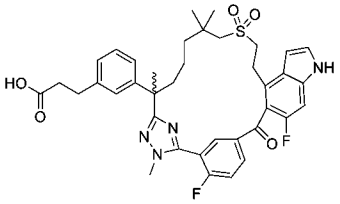
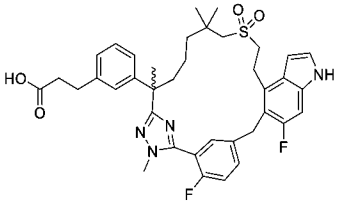
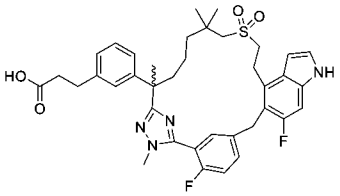
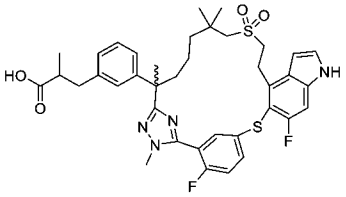
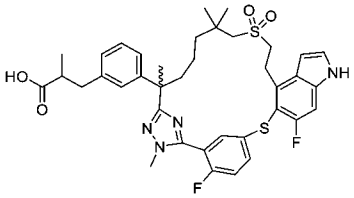
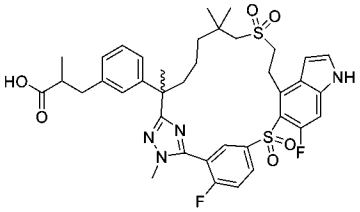
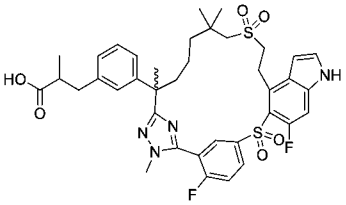
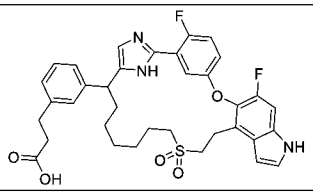
8B	
9A	
9B	
10A	
10B	
11A	
11B	
12A	
12B	

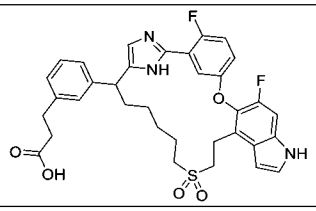
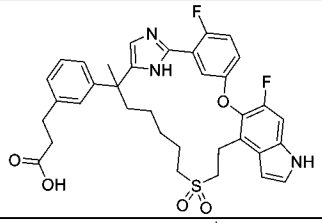
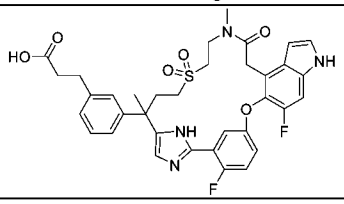
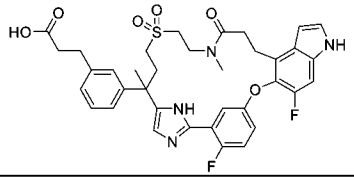
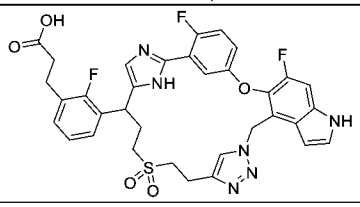
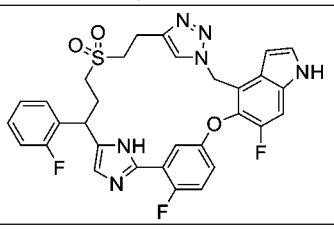
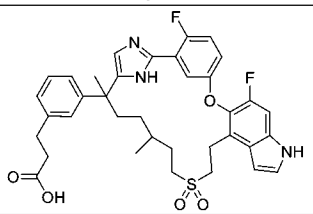
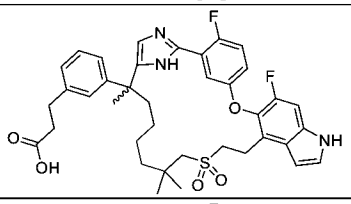
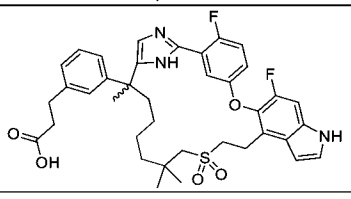
13A	
13B	
14	
15A	
15B	
16A	
16B	
17A	
17B	

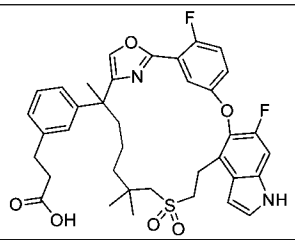
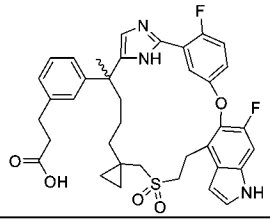
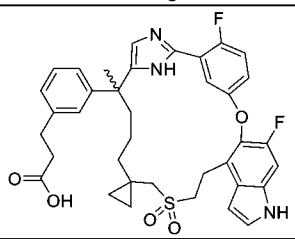
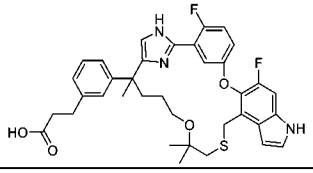
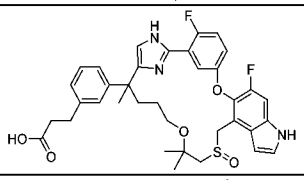
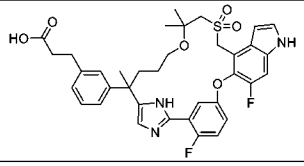
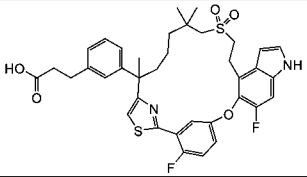
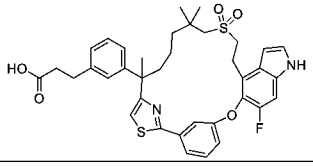
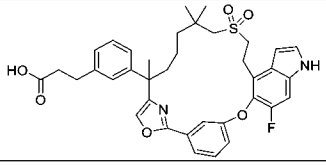
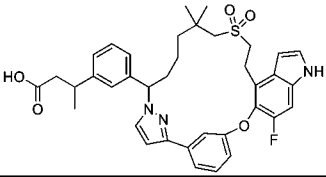
18A	
18B	
19A	
19B	
20A	
20B	
21	
22A	
22B	

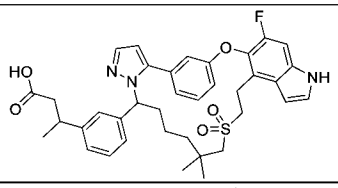
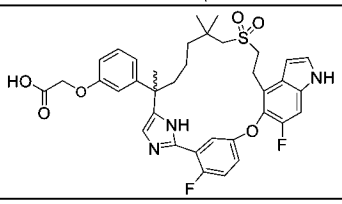
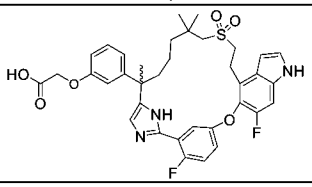
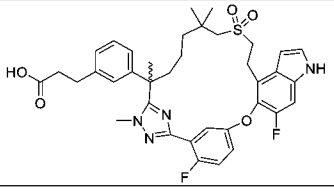
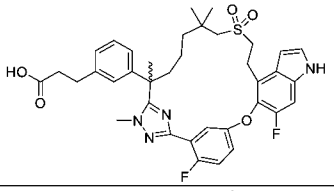
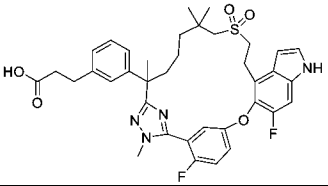
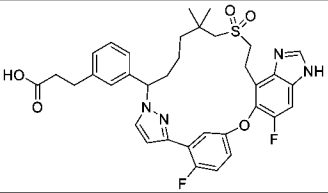
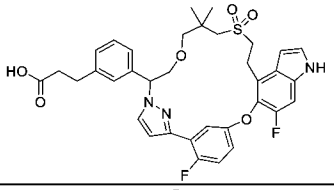
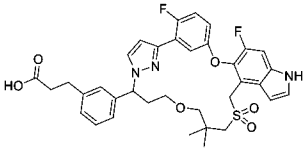
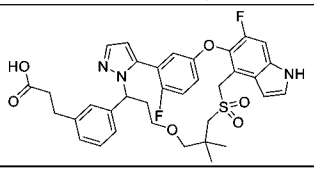
22C	
23	
24A	
24B	
25	
26	
27A	
27B	
28A	

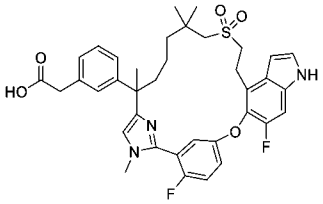
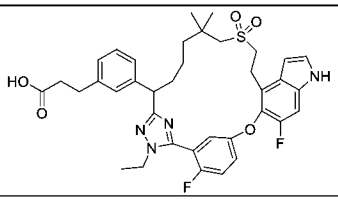
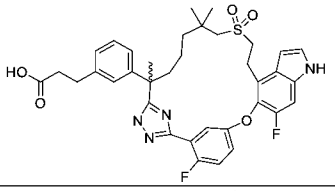
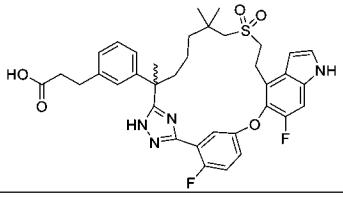
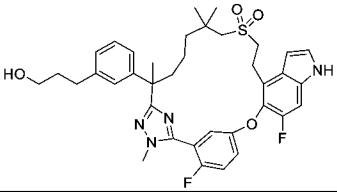
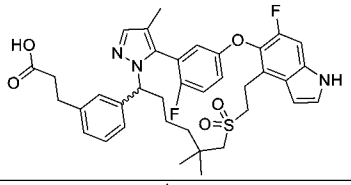
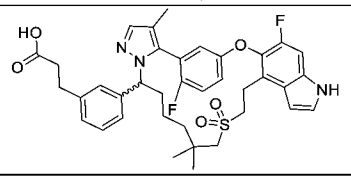
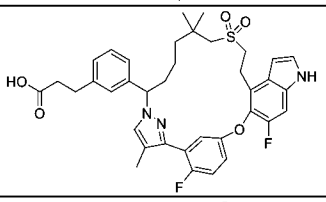
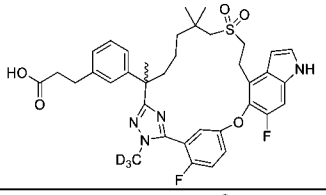
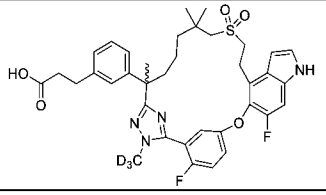
28B	
29A	
29B	
30A	
30B	
30C	
30D	
31A	
31B	

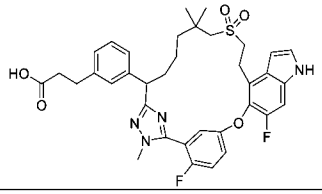
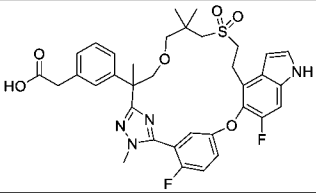
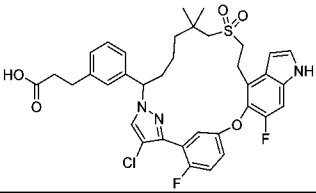
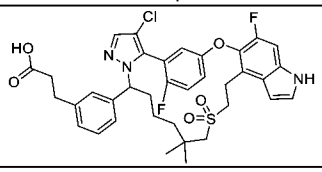
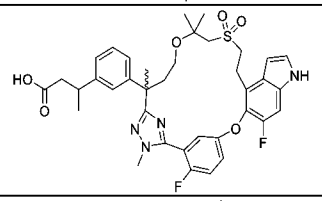
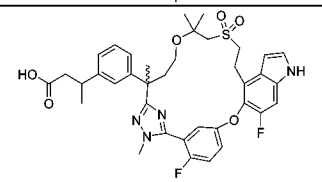
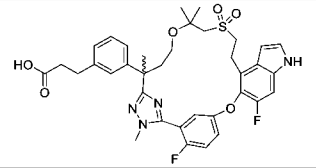
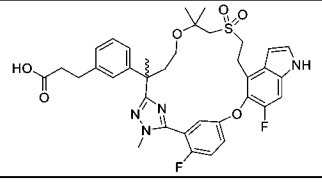
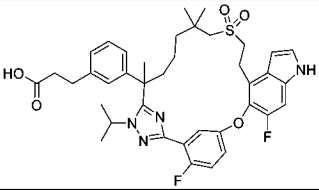
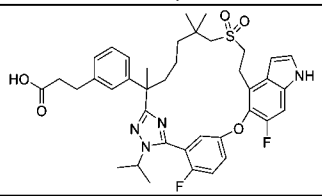
31C	
31D	
32A	
32B	
33A	
33B	
34A	
34B	
35	

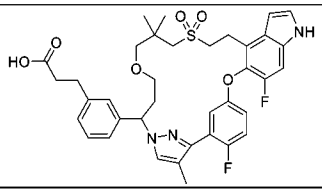
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43A	
43B	

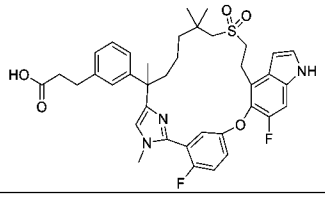
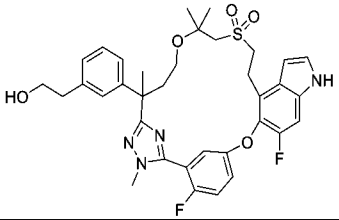
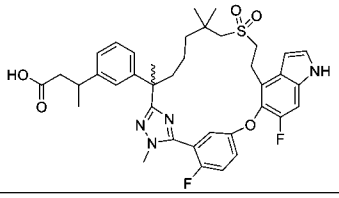
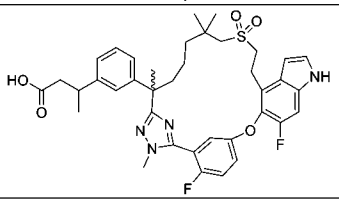
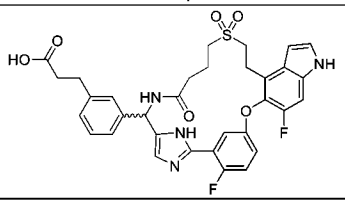
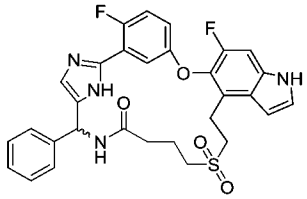
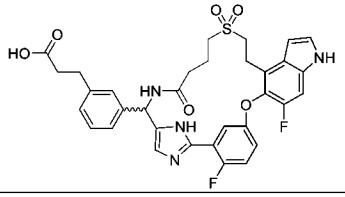
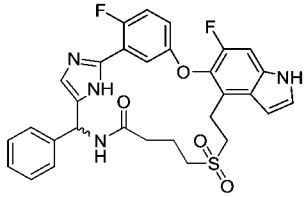
44	
45A	
45B	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

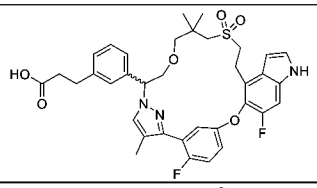
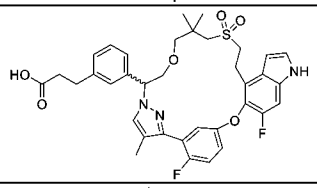
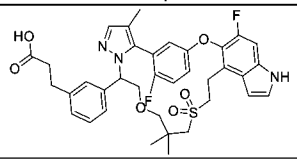
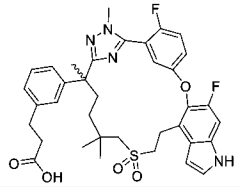
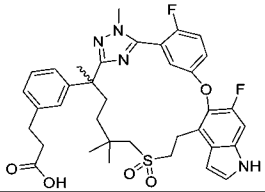
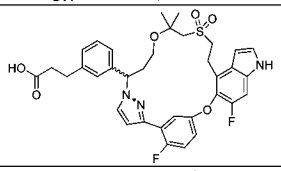
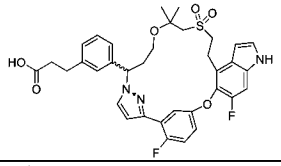
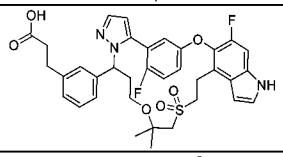
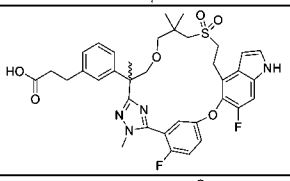
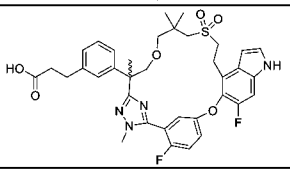
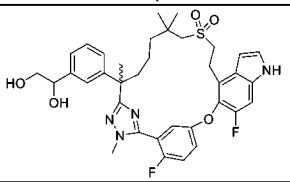
53	
54A	
54B	
55A	
55B	
56	
57	
58	
59	
60	

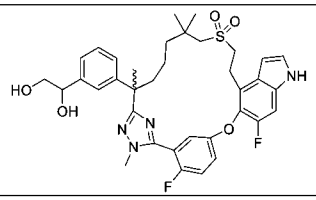
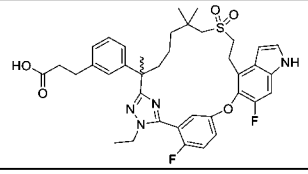
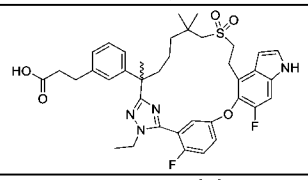
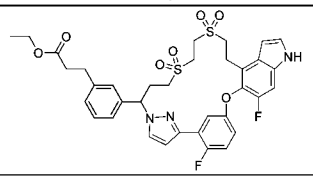
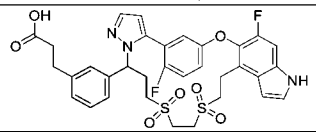
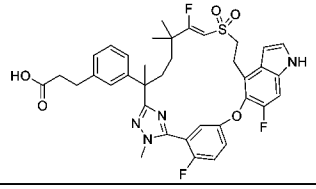
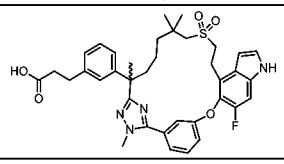
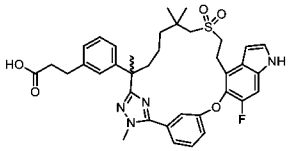
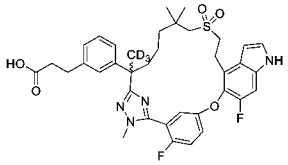
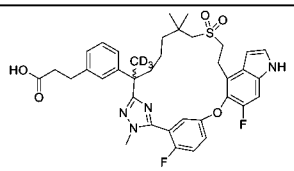
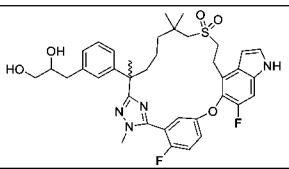
61	
62	
63A	
63B	
64	
65A	
65B	
66	
67A	
67B	

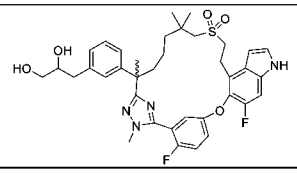
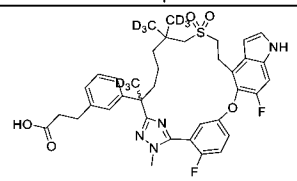
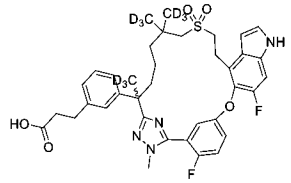
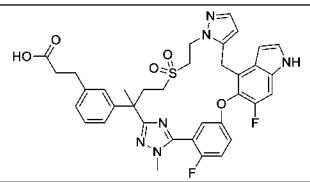
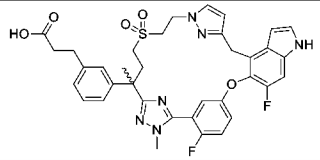
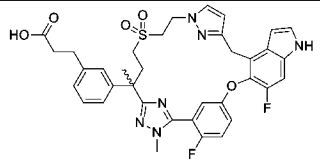
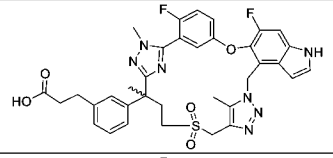
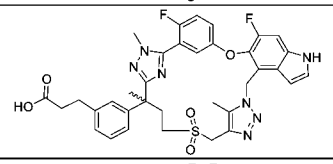
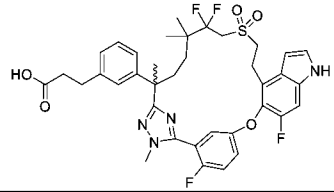
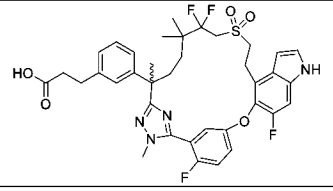
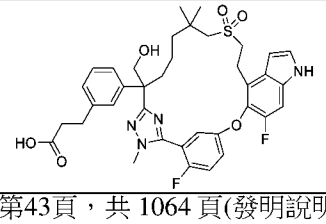
68	
69	
70	
71	
72A	
72B	
73A	
73B	
74	
75	

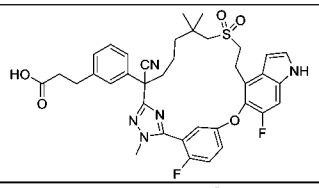
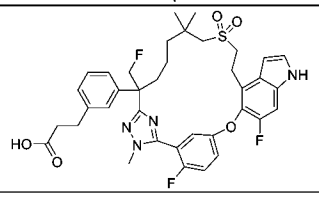
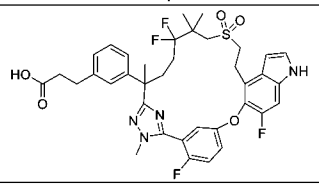
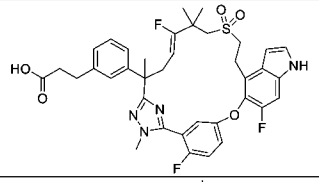
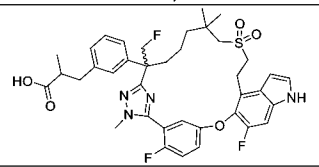
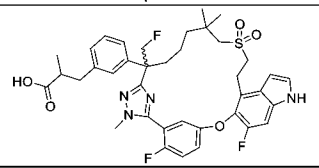
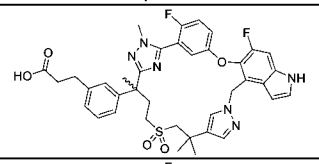
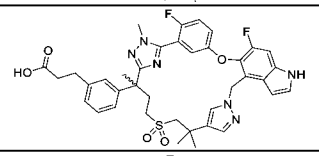
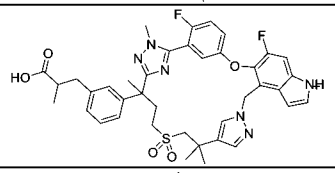
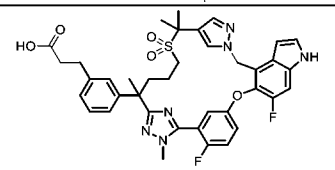
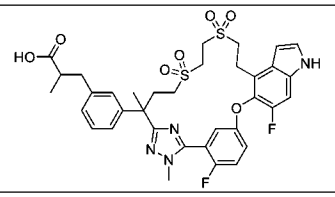
76	

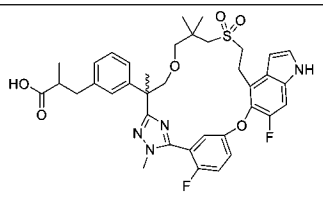
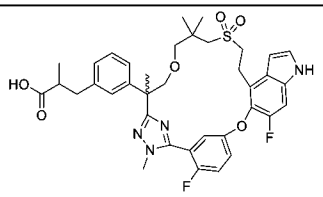
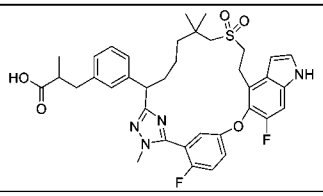
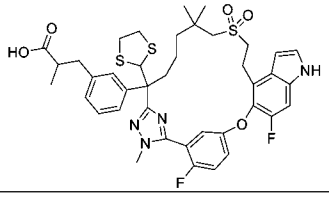
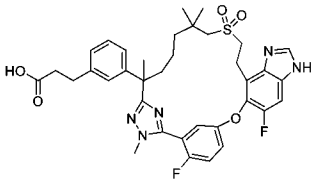
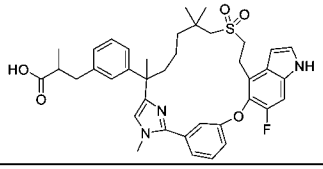
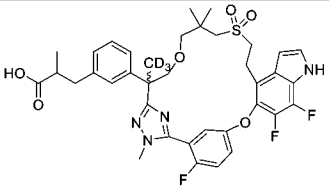
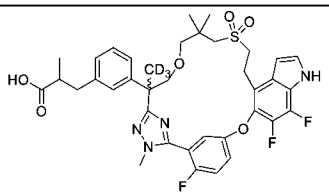
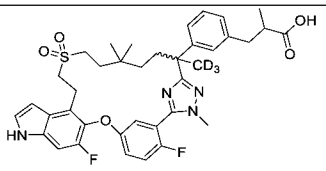
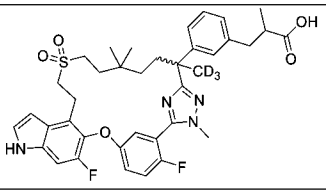
77	
78	
79A	
79B	
80	
81	
82	
83	

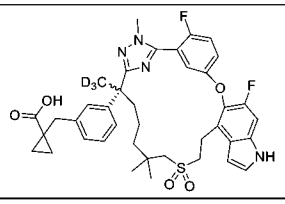
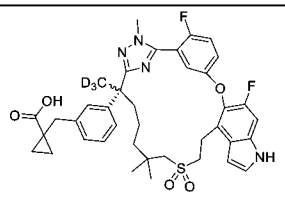
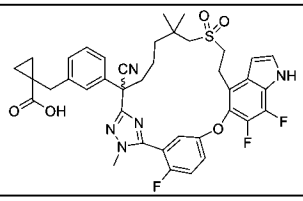
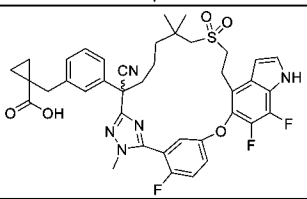
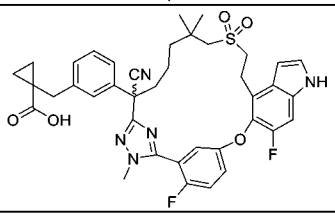
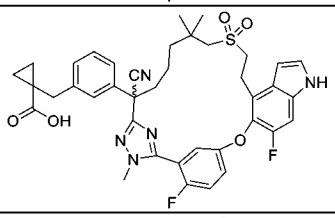
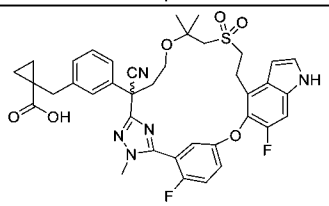
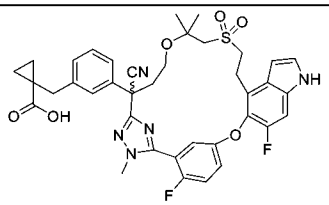
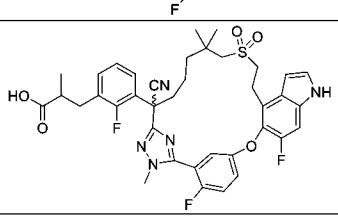
84A	
84B	
85	
86A	
86B	
87A	
87B	
88	
89A	
89B	
90A	

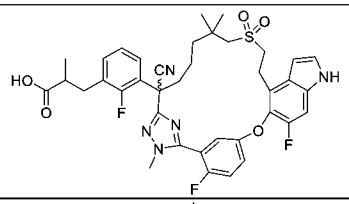
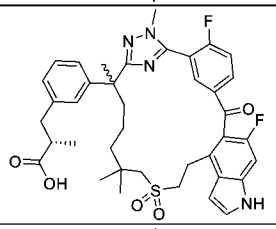
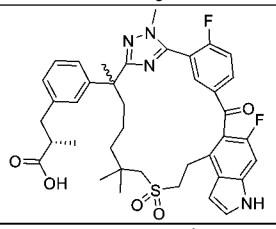
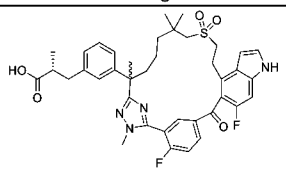
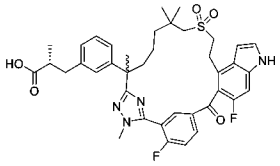
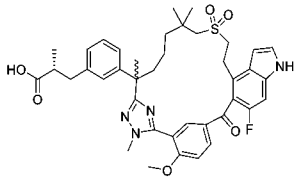
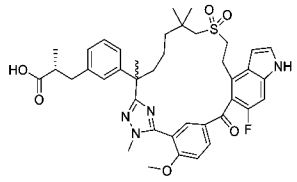
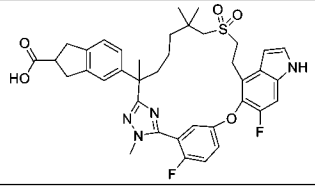
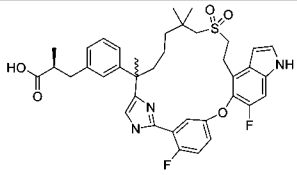
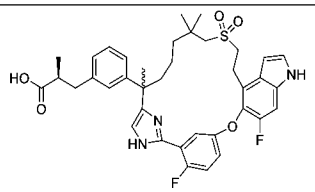
90B	
91A	
91B	
92	
93	
94	
95A	
95B	
96A	
96B	
97A	

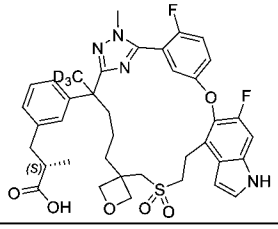
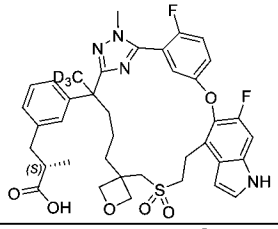
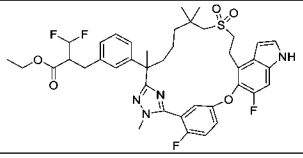
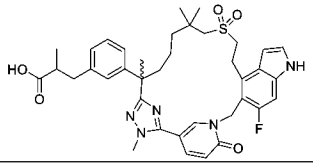
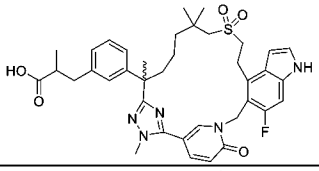
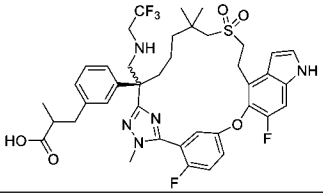
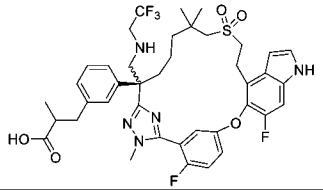
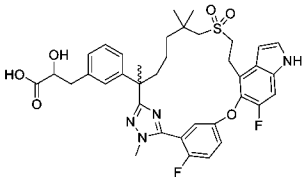
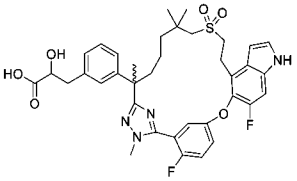
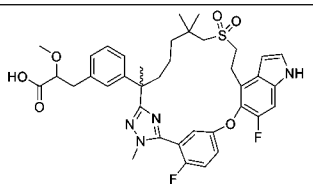
97B	
98A	
98B	
99	
100A	
100B	
101A	
101B	
102A	
102B	
103	

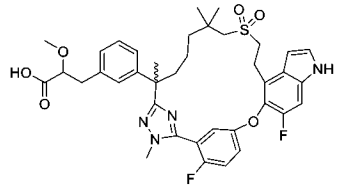
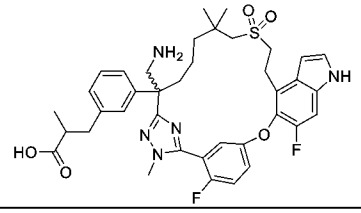
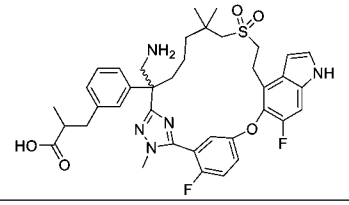
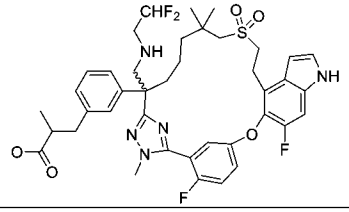
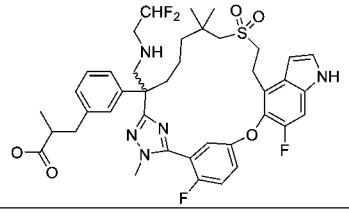
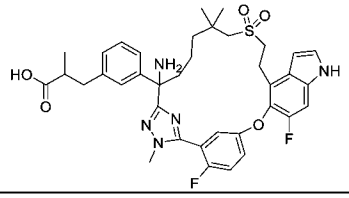
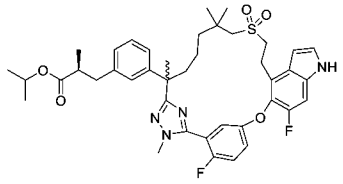
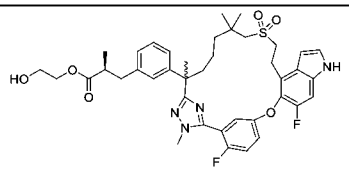
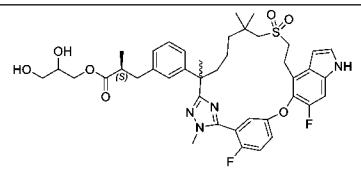
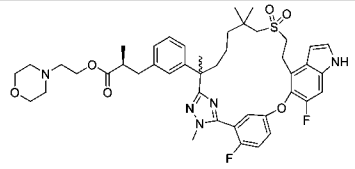
104	
105	
106	
107	
108A	
108B	
109A	
109B	
110	
111	
112	

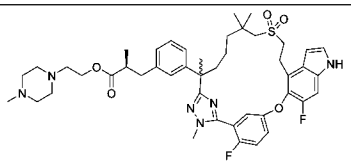
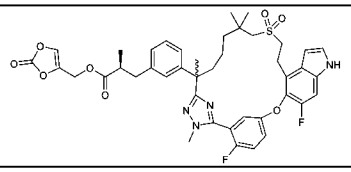
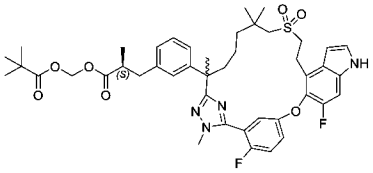
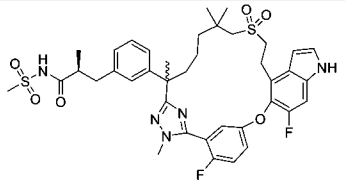
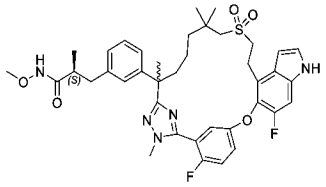
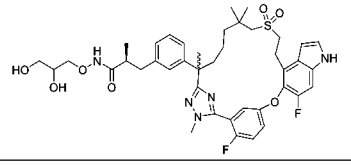
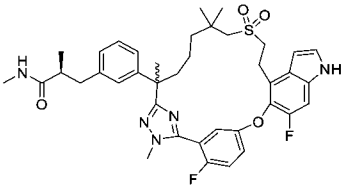
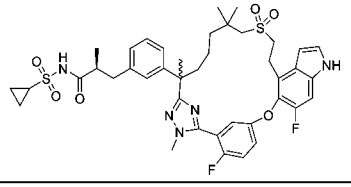
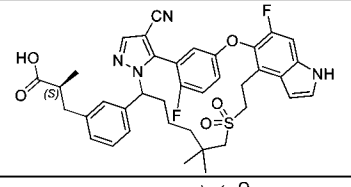
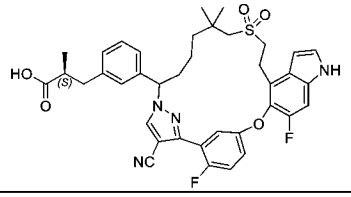
113A	
113B	
114	
115	
116	
117	
118A	
118B	
119A	
119B	

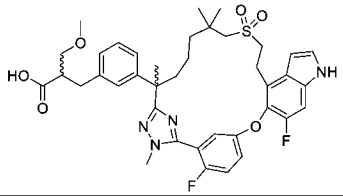
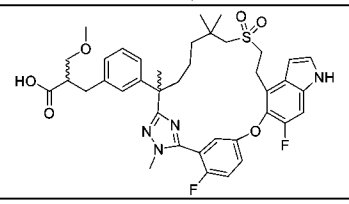
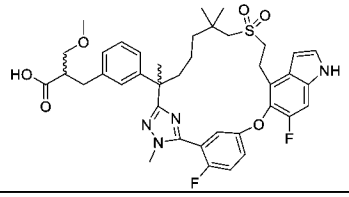
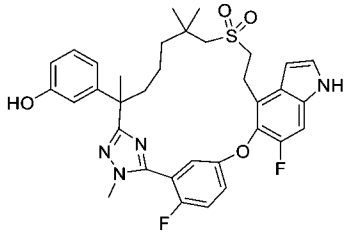
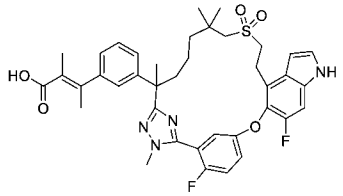
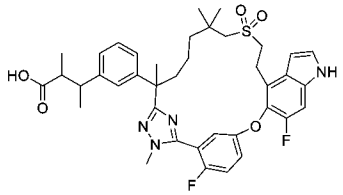
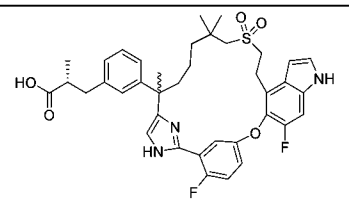
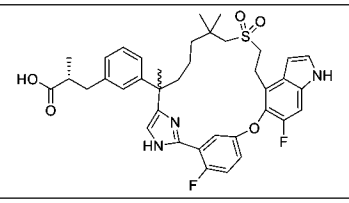
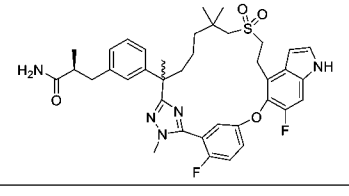
120A	
120B	
121A	
121B	
122A	
122B	
123A	
123B	
124A	

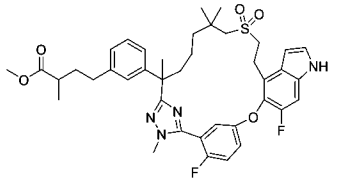
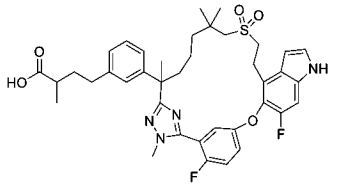
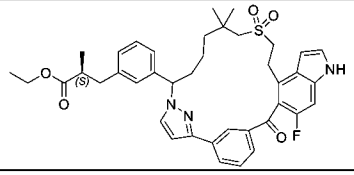
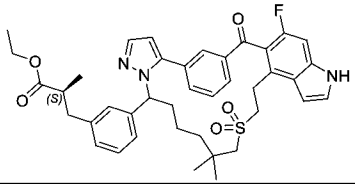
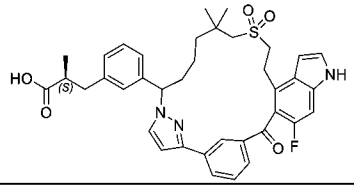
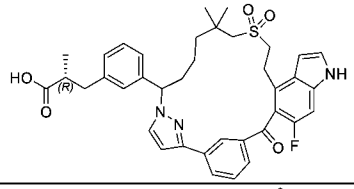
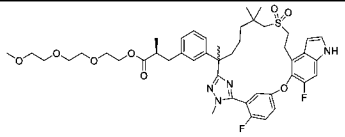
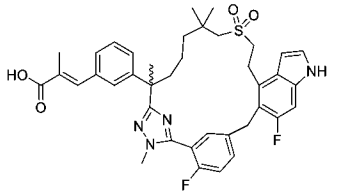
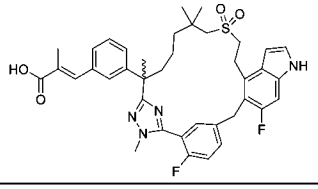
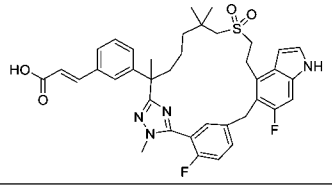
124B	
125A	
125B	
126A	
126B	
127A	
127B	
128	
129A	
129B	

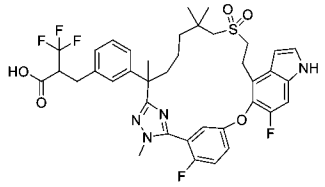
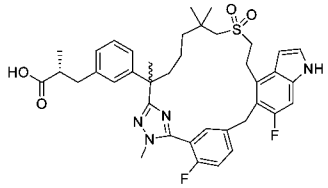
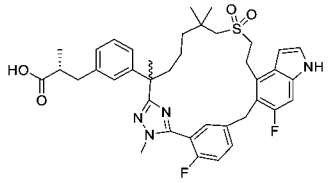
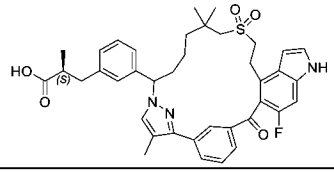
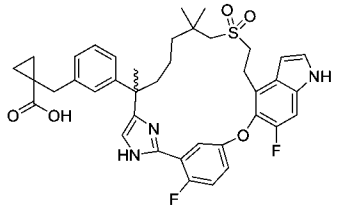
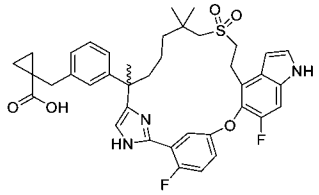
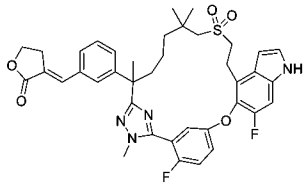
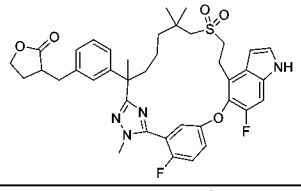
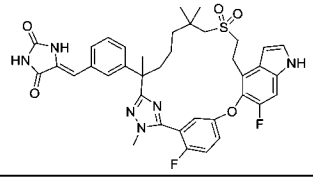
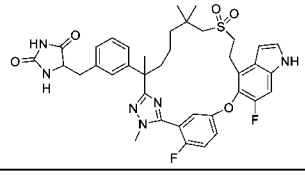
130A	
130B	
131	
132A	
132B	
133A	
133B	
134A	
134B	
135A	

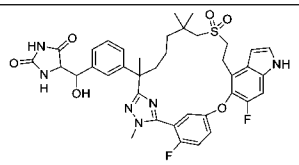
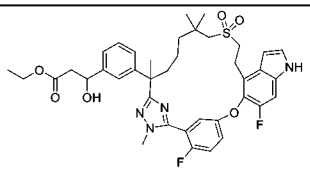
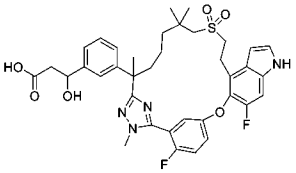
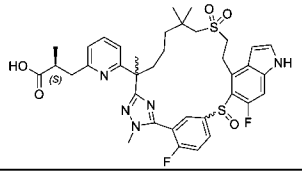
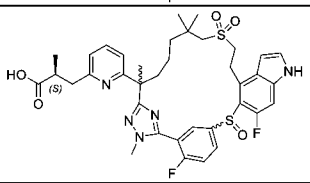
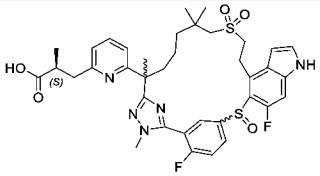
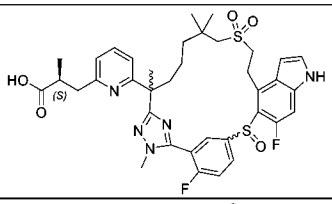
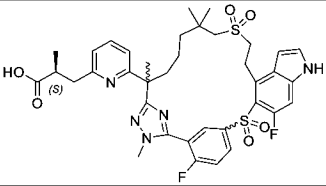
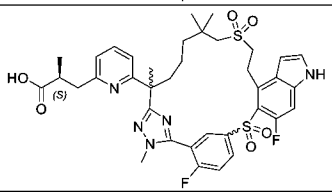
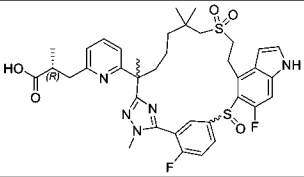
135B	
136A	
136B	
137A	
137B	
138	
139	
140	
141	
142	

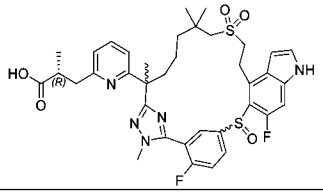
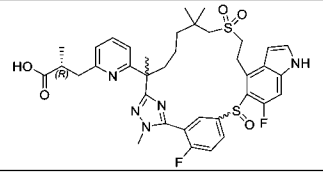
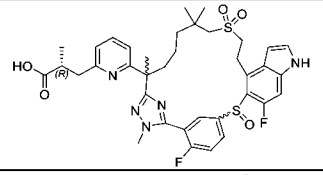
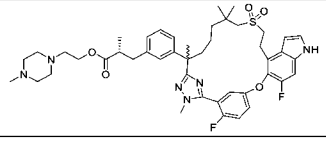
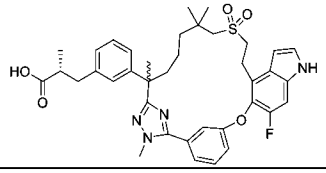
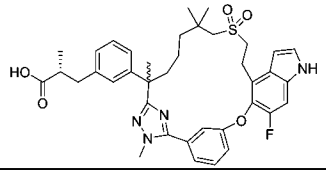
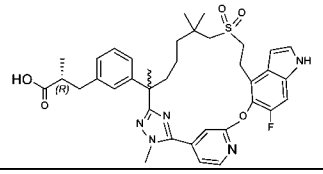
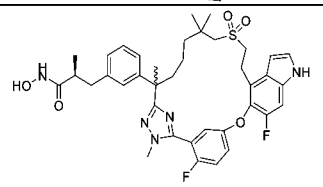
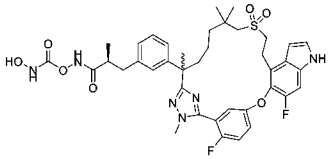
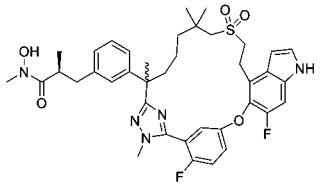
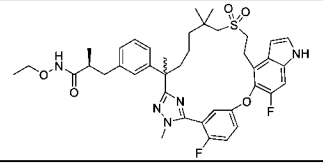
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

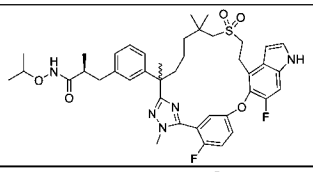
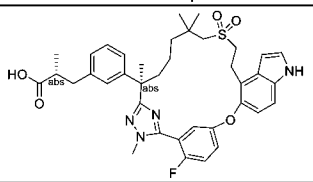
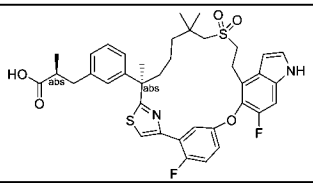
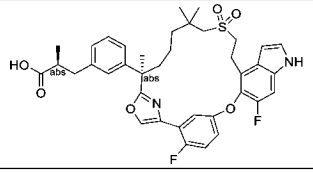
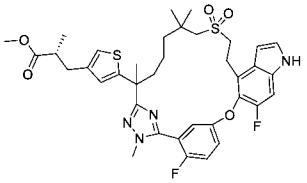
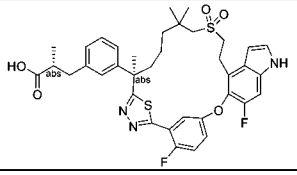
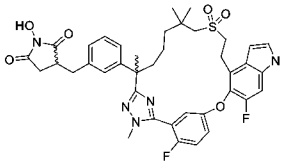
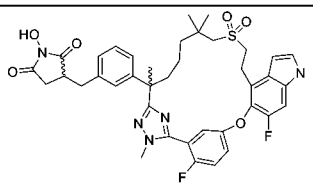
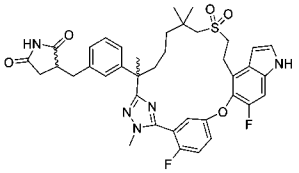
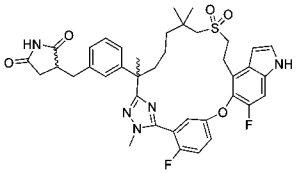
153A	
153B	
153C	
154	
155	
156	
157A	
157B	
158	

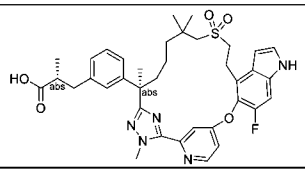
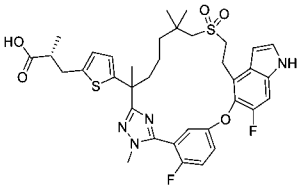
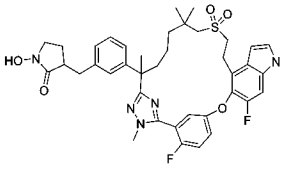
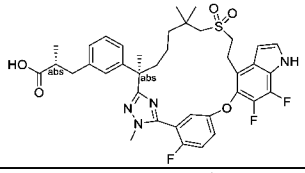
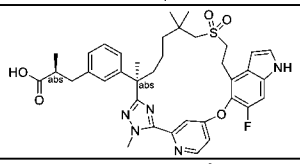
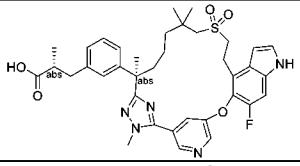
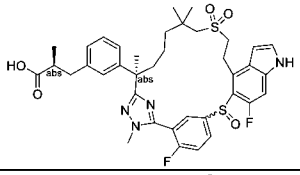
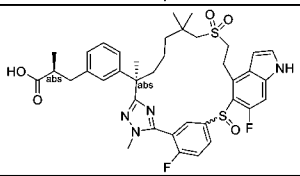
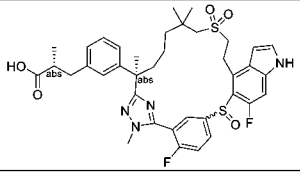
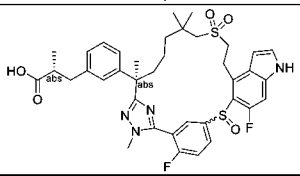
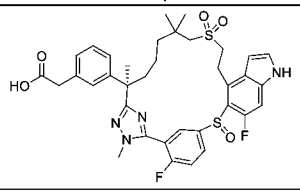
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166A	
166B	
167	

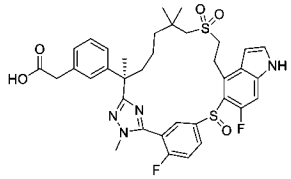
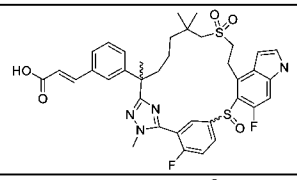
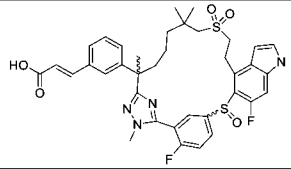
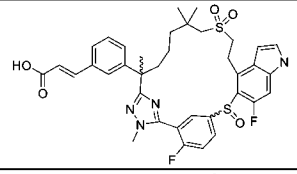
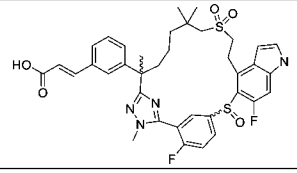
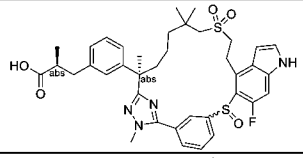
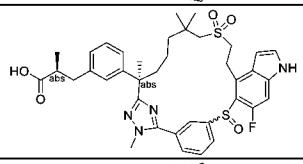
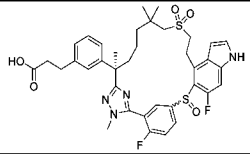
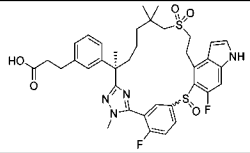
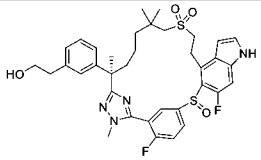
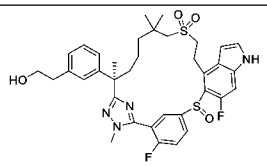
168	
169A	
169B	
170	
171A	
171B	
172	
173	
174	
175	

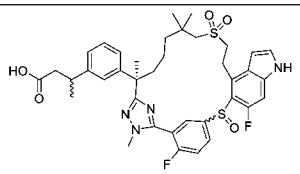
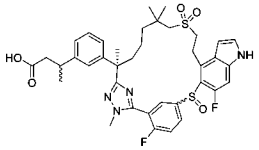
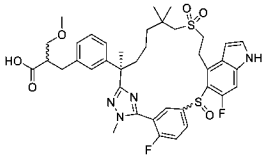
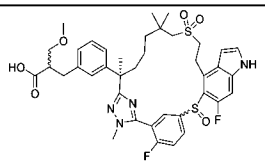
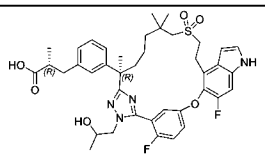
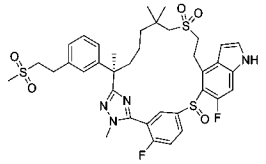
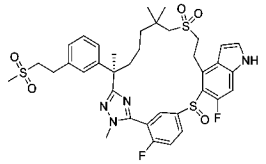
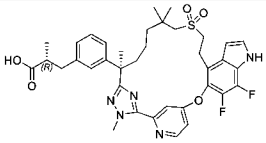
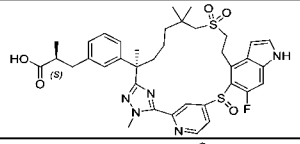
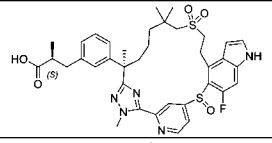
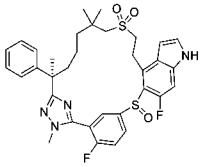
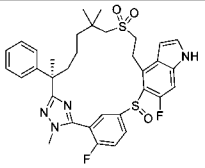
176	
177	
178	
179A	
179B	
179C	
179D	
180A	
180B	
181A	

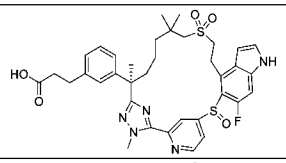
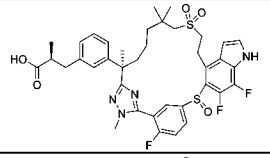
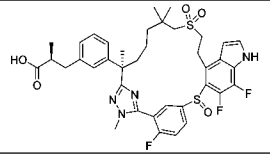
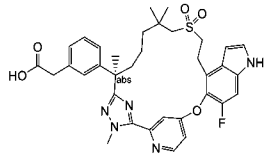
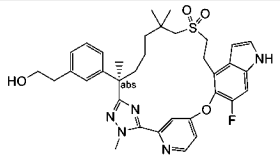
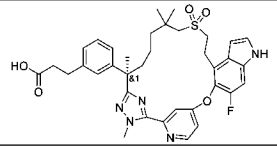
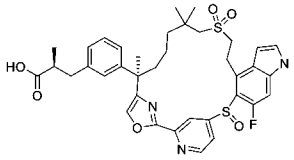
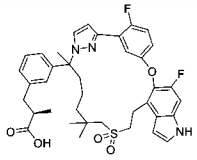
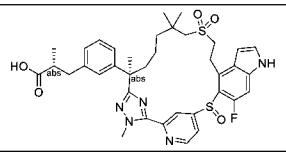
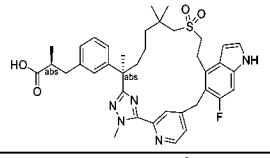
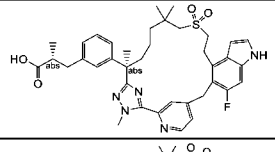
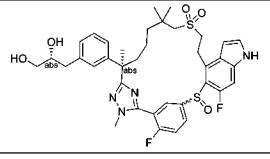
181B	
181C	
181D	
182	
183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	

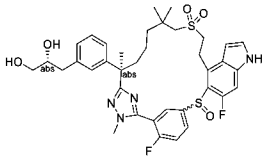
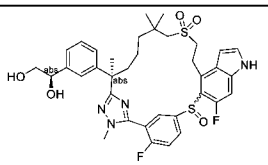
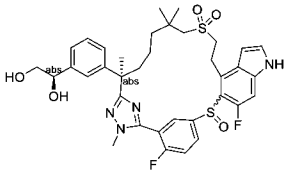
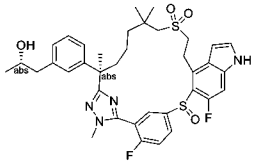
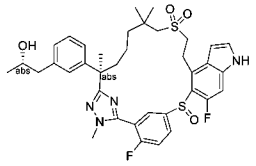
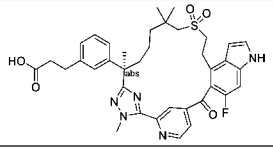
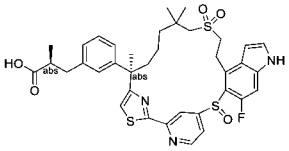
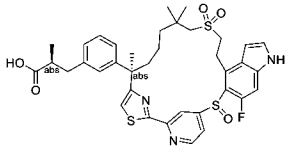
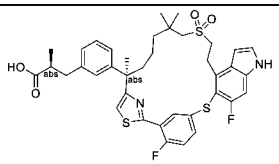
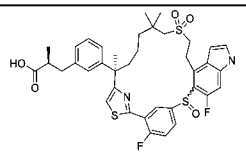
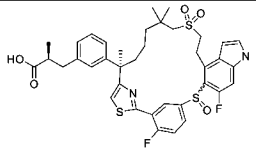
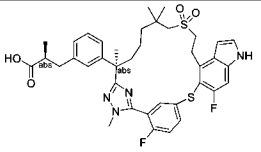
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195A	
195B	
196A	
196B	

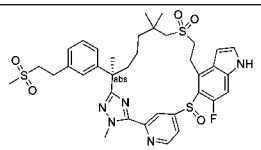
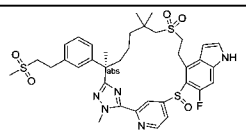
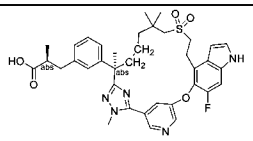
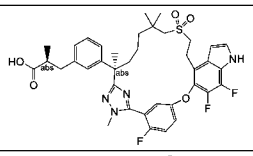
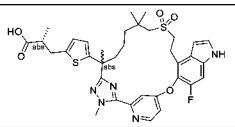
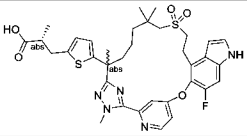
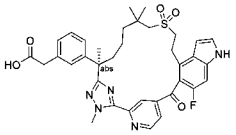
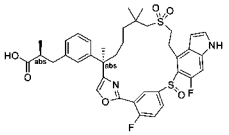
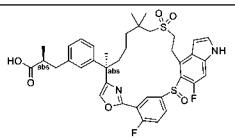
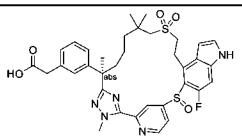
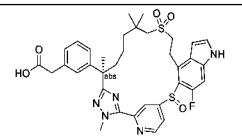
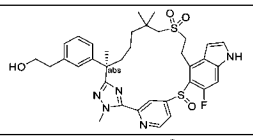
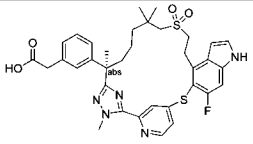
197	
198	
199	
200	
201	
202	
204	
205	
206A	
206B	
209A	

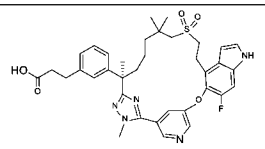
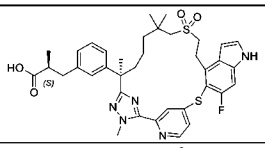
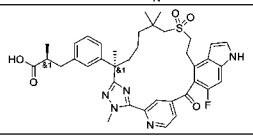
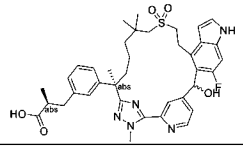
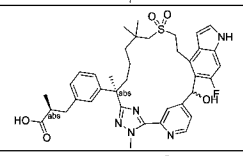
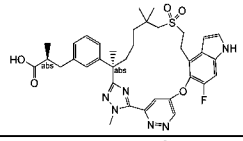
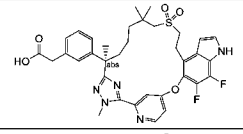
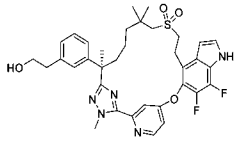
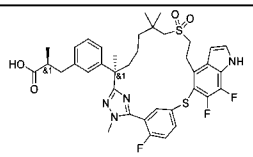
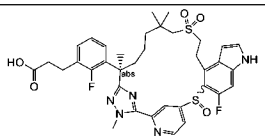
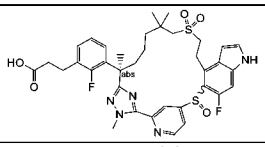
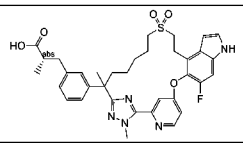
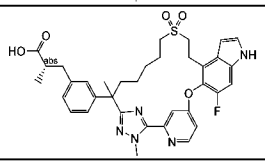
209B	
210A	
210B	
210C	
210D	
211A	
211B	
215A	
215B	
216A	
216B	

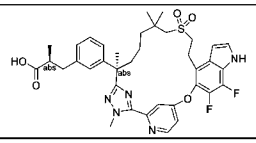
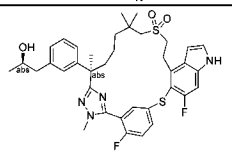
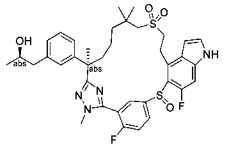
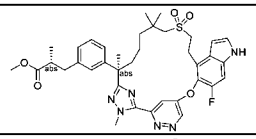
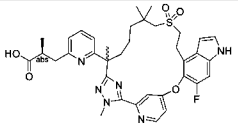
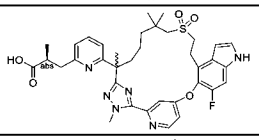
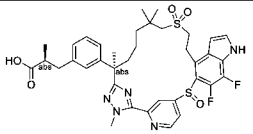
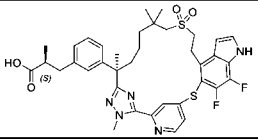
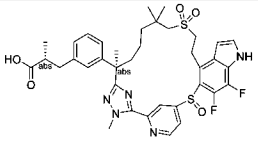
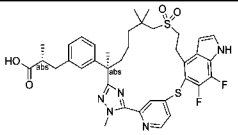
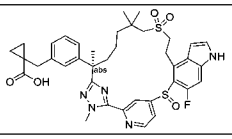
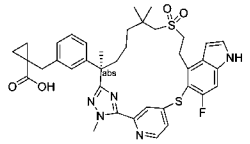
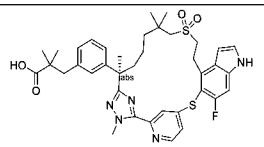
217A	
217B	
218A	
218B	
219	
220A	
220B	
221	
222A	
222B	
223A	
223B	

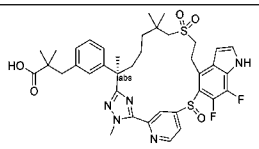
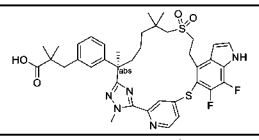
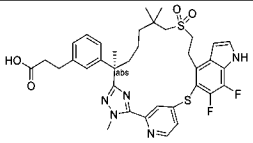
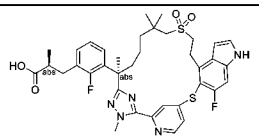
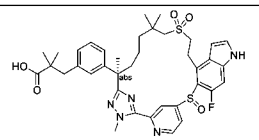
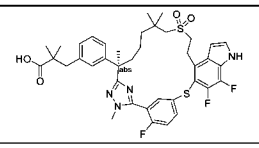
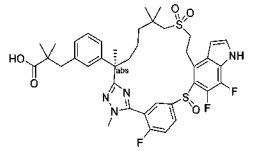
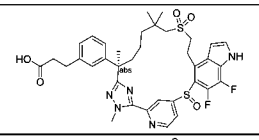
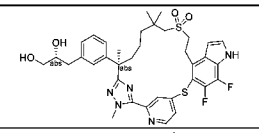
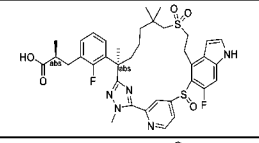
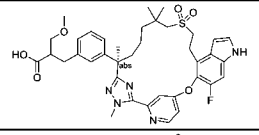
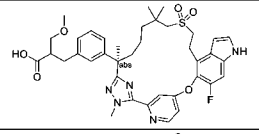
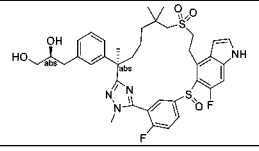
224	
225A	
225B	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
233	
234	
235A	

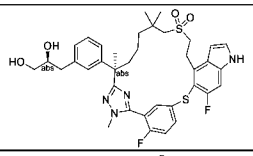
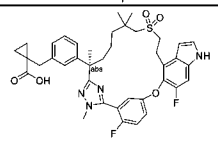
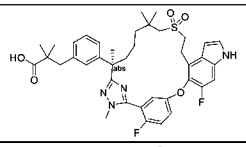
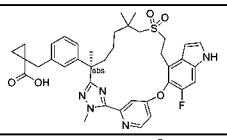
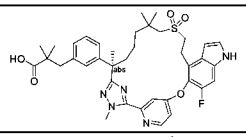
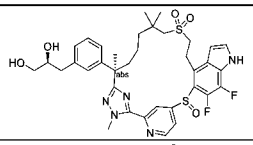
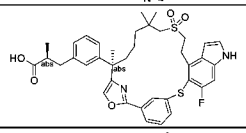
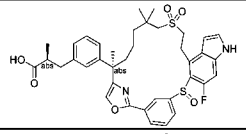
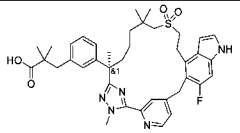
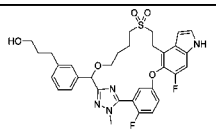
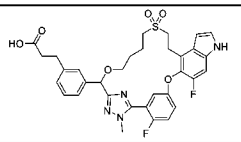
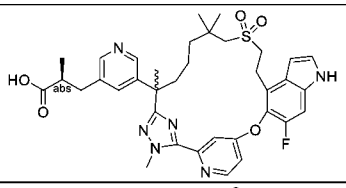
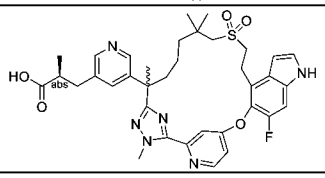
235B	
236A	
236B	
237A	
237B	
238	
239A	
239B	
240	
241A	
241B	
242	

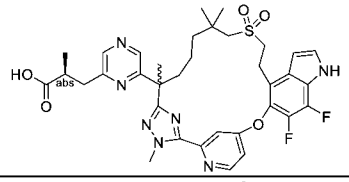
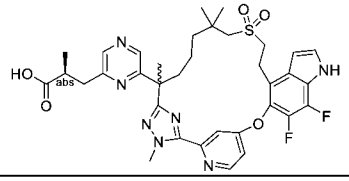
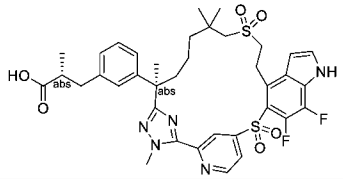
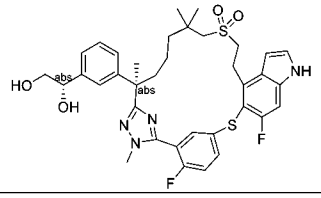
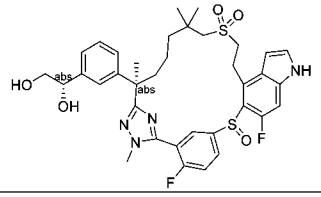
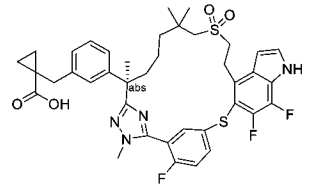
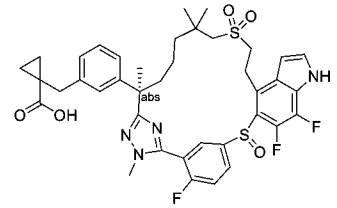
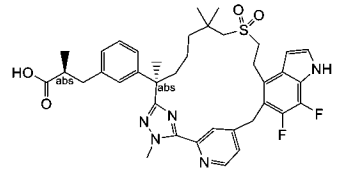
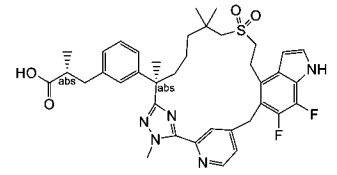
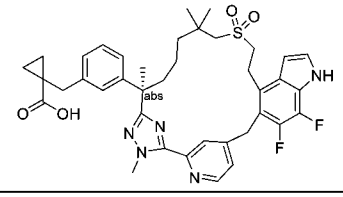
243A	
243B	
244	
245	
246A	
246B	
247	
248A	
248B	
249A	
249B	
250	
251	

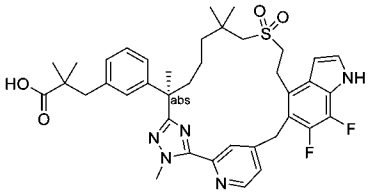
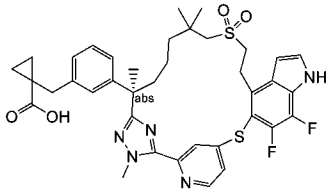
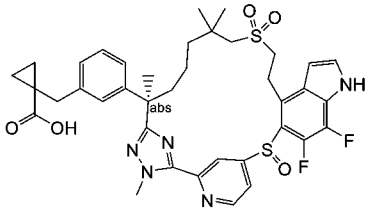
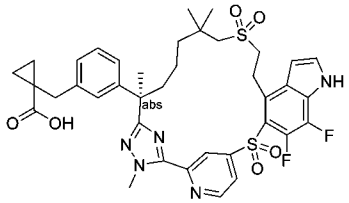
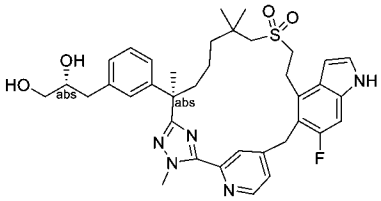
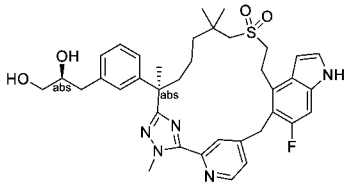
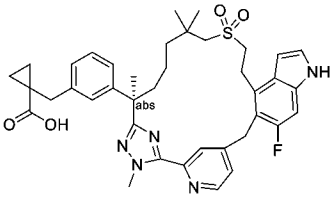
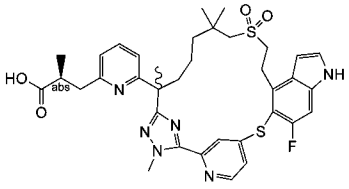
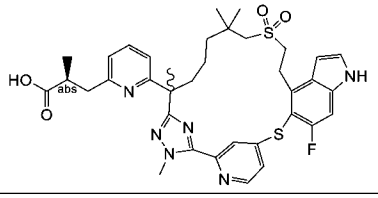
252	
253	
254	
255A	
255B	
256	
257	
258	
259	
260A	
260B	
261A	
261B	

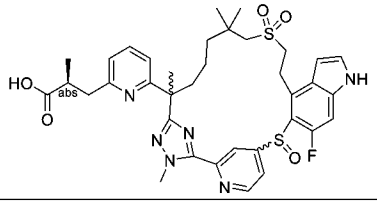
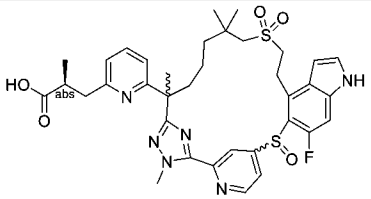
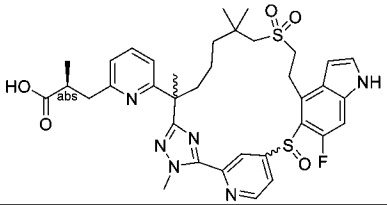
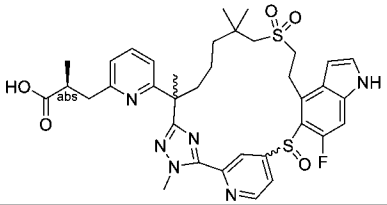
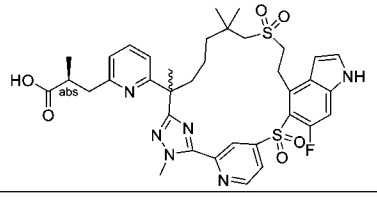
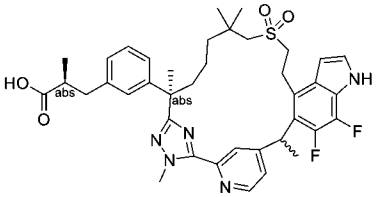
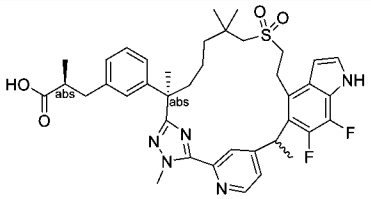
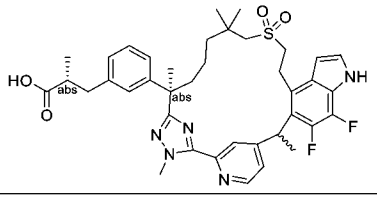
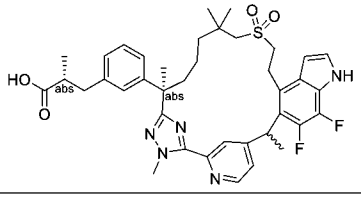
262	
263	
264	
265	
266A	
266B	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

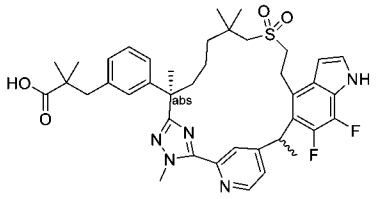
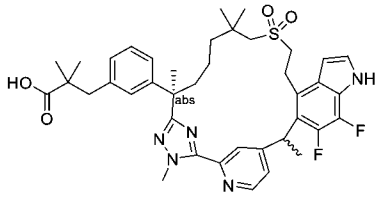
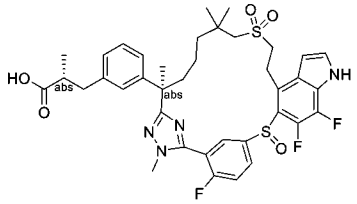
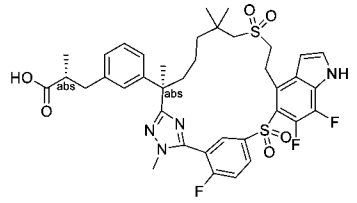
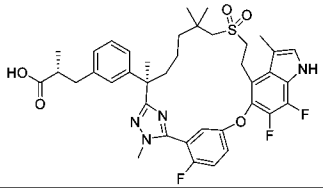
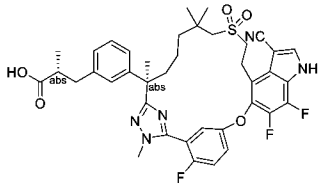
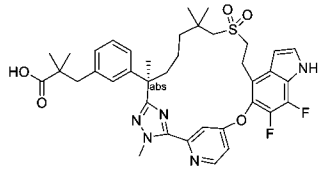
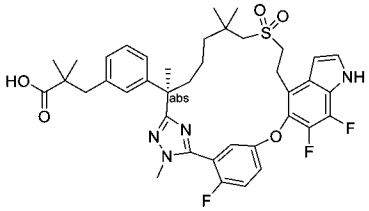
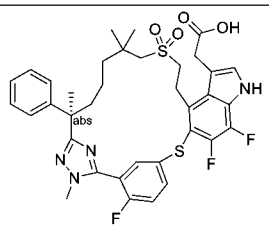
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

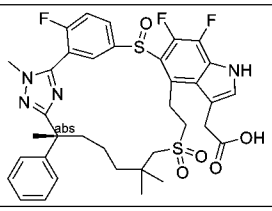
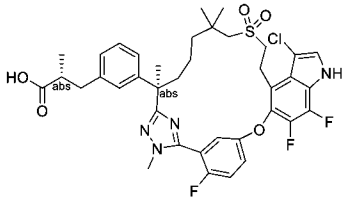
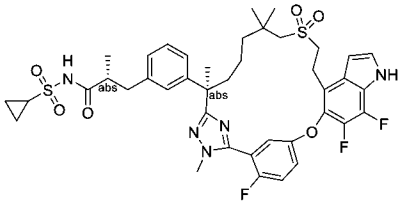
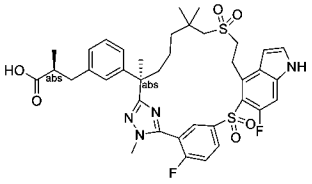
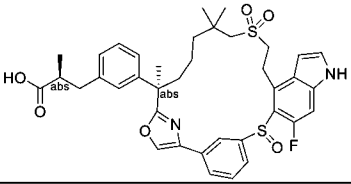
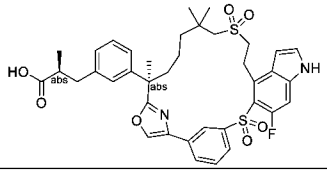
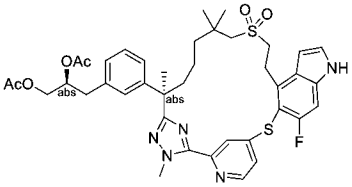
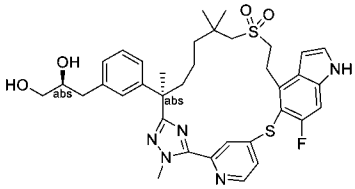
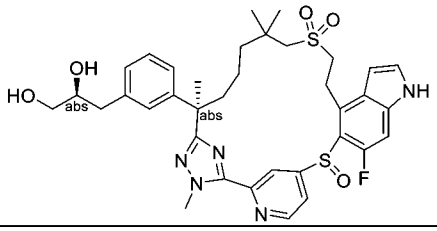
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
299A	
299B	

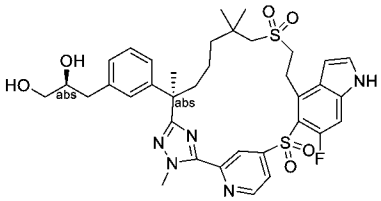
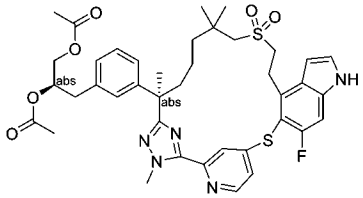
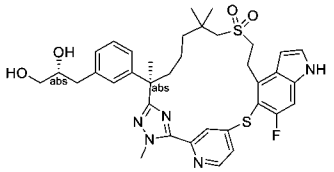
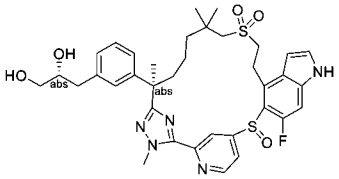
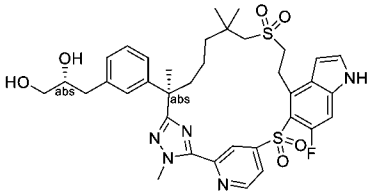
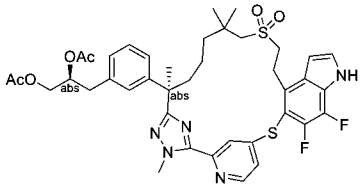
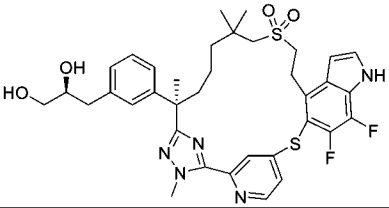
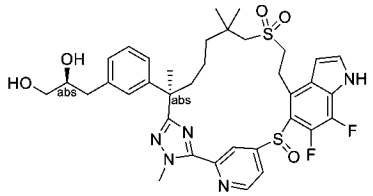
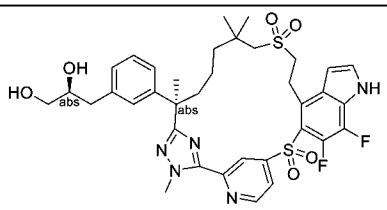
300A	
300B	
301	
302A	
302B	
303A	
303B	
304	
305	
306	

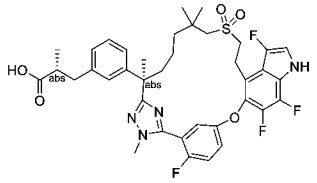
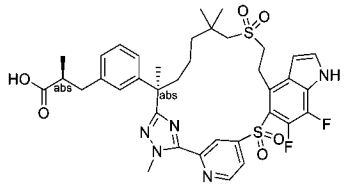
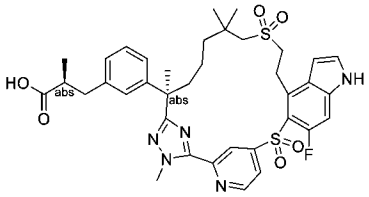
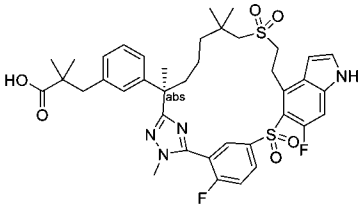
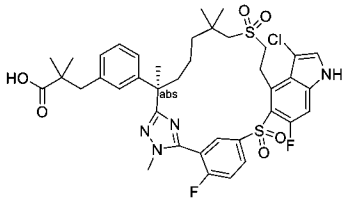
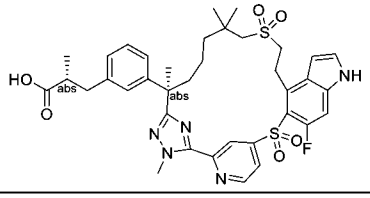
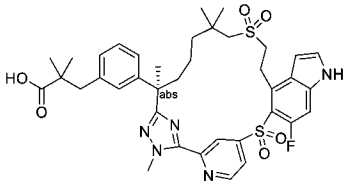
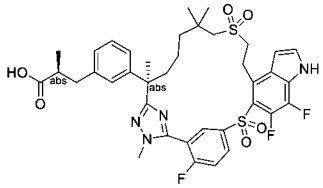
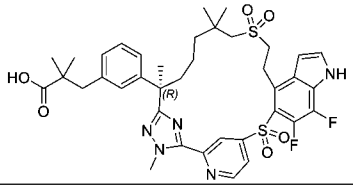
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314A	
314B	

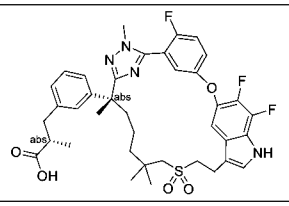
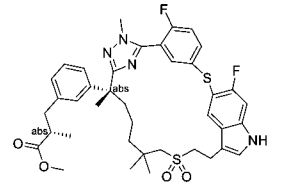
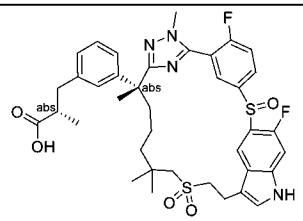
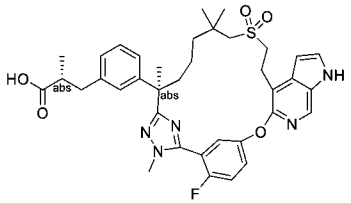
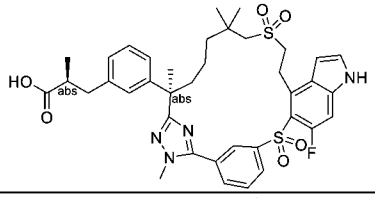
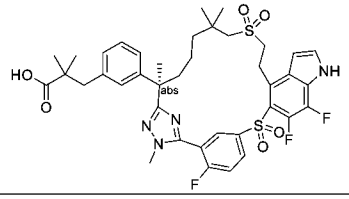
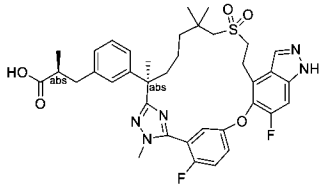
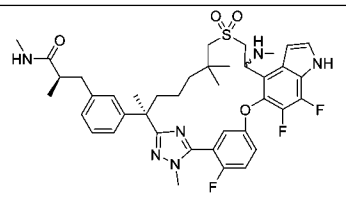
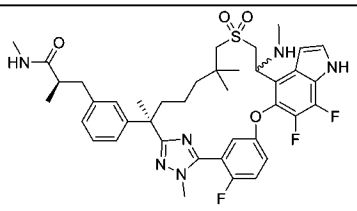
315A	
315B	
315C	
315D	
315E	
316A	
316B	
317A	
317B	

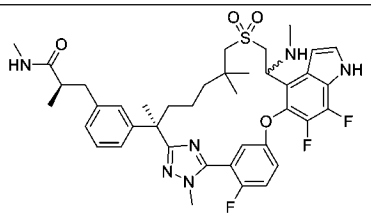
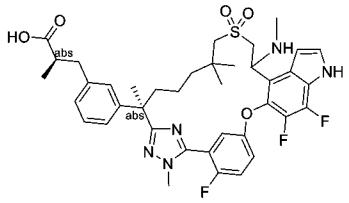
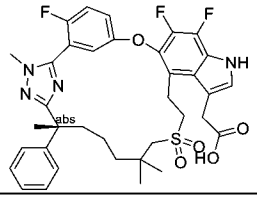
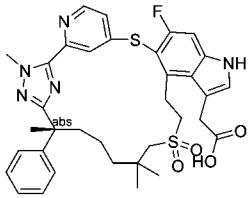
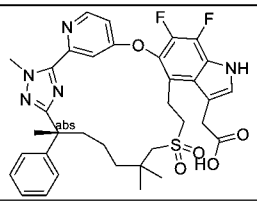
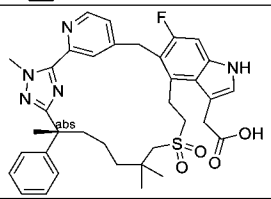
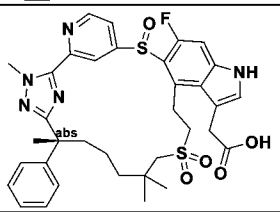
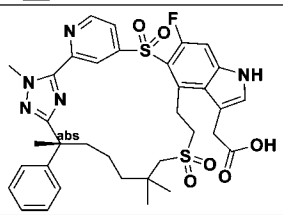
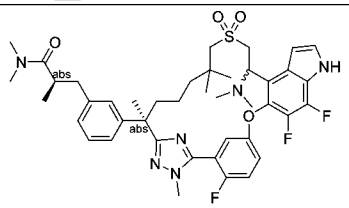
318A	
318B	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

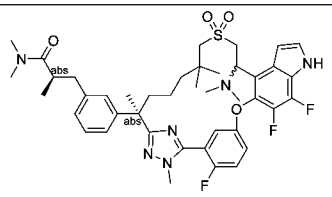
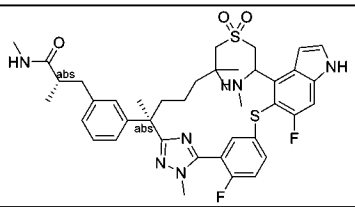
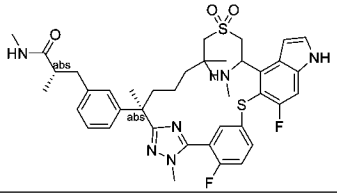
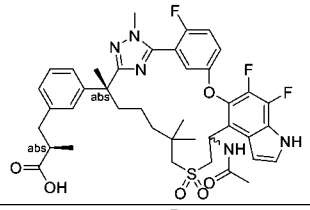
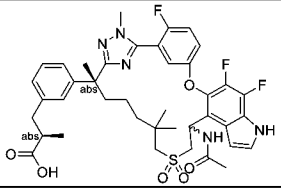
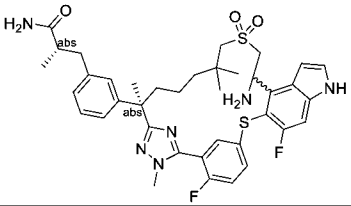
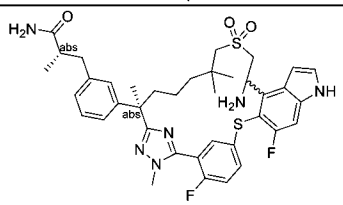
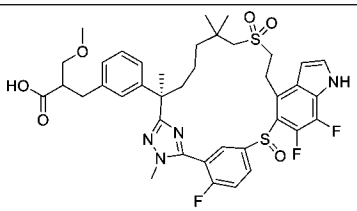
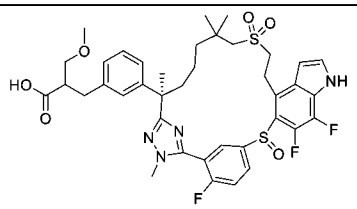
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	

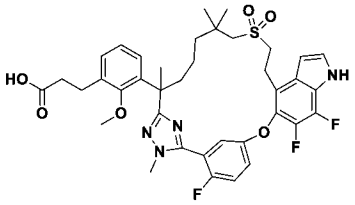
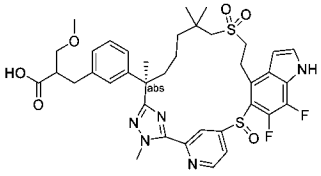
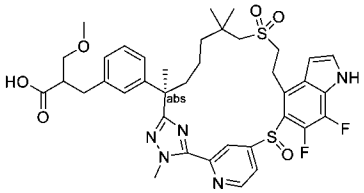
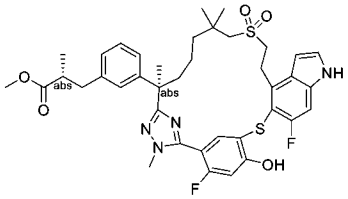
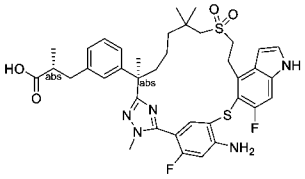
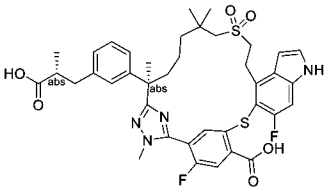
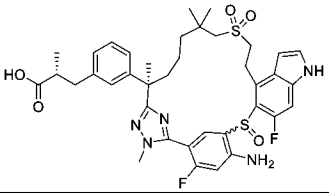
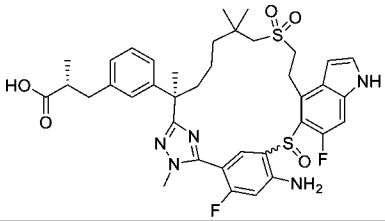
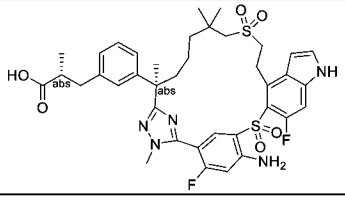
335	
336A	
336B	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

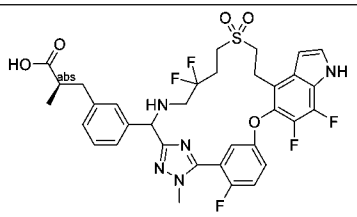
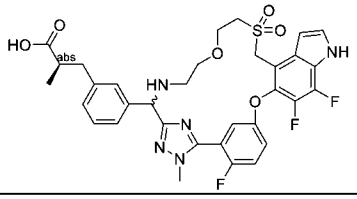
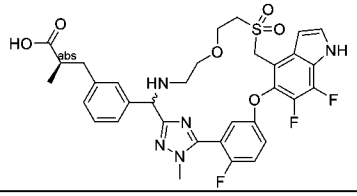
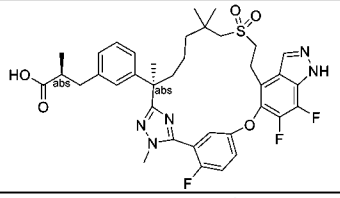
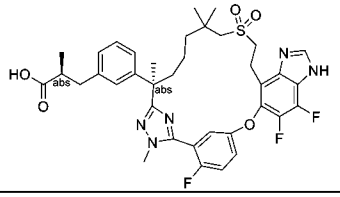
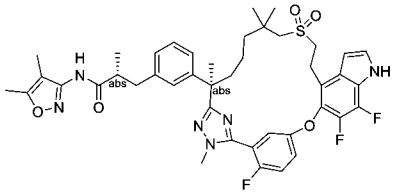
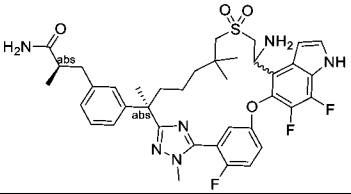
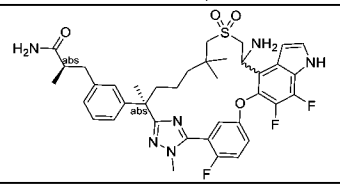
345	
346	
347	
348A	
348B	
349	
350	
351	
352	

353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360A	
360B	

360C	
360D	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367A	

367B	
368A	
368B	
369A	
369B	
370A	
370B	
371	
372	

373	
374	
375	
376	
377	
378	
379A	
379B	
379C	

380	
381A	
381B	
382	
383	
384	
385A	
385B	

或其醫藥學上可接受之鹽。

定義

【0082】 如本文所用之術語「脂族」或「脂族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單位之直鏈(亦即非支鏈)或具支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，

或者完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文亦稱為「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單個附接點。除非另有說明，否則脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在又其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子，而在再其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其與分子之其餘部分具有單個附接點。適合之脂族基團包括但不限於直鏈或具支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混雜物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0083】 術語「鹵基脂族」係指經一或多個鹵素原子取代之脂族基團。

【0084】 術語「鹵基烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之直鏈或具支鏈烷基。

【0085】 如本文所用之術語「烷基」係指具有一定數量之碳原子之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基係指具有三個碳原子(C_3)之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基係指具有六個碳原子(C_6)之具支鏈或非支鏈飽和烴基。在一些實施例中，術語「烷基」包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、二級戊基、新戊基及己基。

【0086】 如本文所用之術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係指多亞甲基基團，亦即—$(CH_2)_n$—，其中n係正整數，較佳1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈係指其中一或多個亞甲基氫原子經取代基替代之多亞甲基基團。適合之取代基包括下文所述之經取代之脂族基團之彼等。術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

【0087】 術語「芳基」單獨使用或作為「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中更大部分之一部分使用時，係指具有總共五至十四個環成員之單環及雙環系統，其中系統中至少一個環係芳族的，且其中系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本揭露之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，其包括但不限於苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似者，可帶有一或多個取代基。如本文所用之術語「芳基」之範疇內亦包括其中芳族環與一或多個非芳族環稠和之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、菲啶基或四氫萘基及其類似者。

【0088】 術語「雜芳基」及「雜芳-」單獨使用或作為更大分子(例如，「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分使用時，係指具有5至10個環原子、較佳5、6或9個環原子；在環狀排列中共享6、10或14個π電子；且除碳原子之外還具有一至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式以及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基及蝶啶基。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳族環與一或多個芳基環、環脂族環或雜環基環稠和之基團，其中基團或附接點位於雜芳族環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可以為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」互換使用，術語中之任一者都包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況

經取代。

【0089】 如本文所用之術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基基團」及「雜環環」可互換使用，且係指穩定5至7員單環或7至10員雙環雜環部分，其係飽和或部分不飽和的且除碳原子之外，還具有一或多個，較佳一至四個雜原子，如上文所定義。當提及雜環之環原子時，術語「氮」包括經取代之氮。例如，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可以為N (如3,4-二氫-2H-吡咯基)、NH (如吡咯啶基)或$^{+}$NR (如TV取代之吡咯啶基)。雜環可以在任何雜原子或碳原子上附接至其懸垂基團上，從而產生穩定之結構，且任何環原子都可以為視情況經取代的。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗶唑啶基、六氫吡嗪基、二嗶烷基、二氧戊環基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基基團」、「雜環部分」及「雜環基團」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環(諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、色滿基、菲啶基或四氫喹啉基)稠和之基團，其中基團或附接點位於雜環基環上。雜環基可以為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0090】 雜環可以在任何雜原子或碳原子上附接至其懸垂基團上，從而產生穩定之結構，且任何環原子都可以為視情況經取代的。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗶唑啶基、六氫吡嗪基、二嗶烷基、二氧戊環基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基基團」、「雜環部分」及「雜環基團」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環與一或多個芳基、雜芳基

或環脂族環(諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、色滿基、菲啶基或四氫喹啉基)稠和之基團，其中基團或附接點位於雜環基環上。雜環基可以為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0091】 如本文所用之術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」旨在涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不旨在包括芳基或雜芳基部分，如本文所定義。

【0092】 如本文所述，本揭露之化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般來說，術語「經取代之」無論前面是否有術語「視情況」，都意謂指定部分之一或多個氫經適合之取代基替代。除非另有說明，否則「視情況經取代之」基團可以在基團之各可取代位置處都有適合之取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置可經選自指定基團之多於一個取代基取代時，每個位置處之取代基可以為相同的或不同的。本揭露所設想之取代基組合較佳係導致形成穩定或化學上可行之化合物之彼等取代基組合。如本文所用之術語「穩定」係指在允許其生產、偵測以及(在一些實施例中)其回收、純化及用於本文揭示之一或多種目的之條件下不會發生實質性改變之化合物。

【0093】 「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上的適合之單價取代基獨立地係鹵素；—$(CH_2)_{0-4}R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；—$O(CH_2)_{0-4}R^\circ$；—O—$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；—$(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；—$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；—CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；—$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；—$NO_2$；—CN；—$N_3$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；—$N(R^\circ)C(S)R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；—$N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；—$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；—$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；—$C(S)R^\circ$；—$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；—$(CH_2)_{0-}$

$_4$C(O)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$C(O)OSiR°$_3$；—$(CH_2)_{0-4}$OC(O)R°；—OC(O)$(CH_2)_{0-4}$SR°；SC(S)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$SC(O)R°；—$(CH_2)_{0-4}$C(O)NR°$_2$；—C(S)NR°$_2$；—C(S)SR°；—SC(S)SR°；—$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$；—C(O)N(OR°)R°；—C(O)C(O)R°；—C(O)CH_2C(O)R°；—C(NOR°)R°；—$(CH_2)_{0-4}$SSR°；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R°；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR°；—$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R°；—S(O)$_2$NR°$_2$；—$(CH_2)_{0-4}$S(O)R°；—N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$；—N(R°)S(O)$_2$R°；—N(OR°)R°；—C(NH)NR°$_2$；—P(O)$_2$R°；—P(O)R°$_2$；—OP(O)R°$_2$；—OP(O)(OR°)$_2$；SiR°$_3$；—(C_{1-4}直鏈或具支鏈伸烷基)O—N(R°)$_2$；或—(C_{1-4}直鏈或具支鏈伸烷基)C(O)O—N(R°)$_2$，其中各R° 可如下文定義經取代且獨立地係氫、C_{1-6}脂族、—CH_2Ph、—O$(CH_2)_{0-1}$Ph、—CH_2-(5-6員雜芳基環)或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環，或者儘管有上文定義，兩個獨立存在之R°與其一或多個居間原子一起形成3-12員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基單環或雙環，其可如下文定義經取代。

【0094】 R° (或兩個獨立存在之R° 與其居間原子一起形成之環)上之適合之單價取代基獨立地係鹵素、—$(CH_2)_{0-2}$R•、-(鹵基R•)、—$(CH_2)_{0-2}$OH、—$(CH_2)_{0-2}$OR•、—$(CH_2)_{0-2}$CH(OR•)$_2$、—O(鹵基R•)、—CN、—N_3、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)R•、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH、—$(CH_2)_{0-2}$C(O)OR•、—$(CH_2)_{0-2}$SR•、—$(CH_2)_{0-2}$SH、—$(CH_2)_{0-2}$$NH_2$、—$(CH_2)_{0-2}$NHR•、—$(CH_2)_{0-2}$NR•$_2$、—$NO_2$、—SiR•$_3$、—OSiR•$_3$、—C(O)SR•、—($C_{1-4}$直鏈或具支鏈伸烷基)C(O)OR•或—SSR•，其中各R• 係未經取代的或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O$(CH_2)_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。R° 之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括=O及=S。

【0095】 「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的適合之二價取代基包括以下：=O、=S、=NNR*$_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、

=NR*、=NOR*、—O(C(R*$_2$))$_{2-3}$O—或—S(C(R*$_2$))$_{2-3}$S—，其中各獨立存在之R*選自氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族，或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。與「視情況經取代之」基團之鄰接可取代之碳結合的適合之二價取代基包括：—O(CR*$_2$)$_{2-3}$O—，其中各獨立存在之R*選自氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0096】 R*脂族基團上的適合之取代基包括鹵素、—R•、-(鹵基R•)、—OH、—OR•、—O(鹵基R•)、—CN、—C(O)OH、—C(O)OR•、—NH_2、—NHR•、—NR•$_2$或—NO_2，其中各R• 都係未經取代的，或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O(CH_2)$_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0097】 「視情況經取代之」基團之可取代之氮上的適合之取代基包括—R†、—NR† $_2$、—C(O)R†、—C(O)OR†、—C(O)C(O)R†、—C(O)CH_2C(O)R†、—S(O)$_2$R†、—S(O)$_2$NR†$_2$、—C(S)NR†$_2$、—C(NH)NR†$_2$或—N(R†)S(O)$_2$R†；其中各R† 獨立地係氫、可如下文定義經取代之C_{1-6}脂族、未經取代之—OPh或未經取代之5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環，或者儘管有上文定義，兩個獨立存在之R†與其一或多個居間原子一起形成未經取代之3-12員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基單環或雙環。

【0098】 R† 之脂族基團上的適合之取代基獨立地係鹵素、—R•、-(鹵基R•)、—OH、—OR•、—O(鹵基R•)、—CN、—C(O)OH、—C(O)OR•、—NH_2、—NHR•、—NR•$_2$或—NO_2，其中各R• 都係未經取代的，或者在前面係「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係C_{1-4}脂族、—CH_2Ph、—O(CH_2)$_{0-1}$Ph或5-6員飽和、部分不飽和，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之芳基環。

【0099】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理之醫學判斷範圍內適用於與人類及低等動物之組織接觸使用而沒有過度毒性、刺激性、過敏反應及其類似特性且與合理之收益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文。本揭露化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例係與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通過使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)而形成之胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及其類似者。

【0100】 衍生自合適之鹼的鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似者。進一步之醫藥學上可接受之鹽在合適時包括無毒之銨、季銨及胺陽離子，這些陽離子係使用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽等相對離子形成的。

【0101】 本文對任何變體定義中化學基團列表之敘述包括將該變體定義為任何單一基團或所列基團之組合。本文對變體實施例之敘述包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合之該實施例。

【0102】 如本文所用，術語「生物樣品」包括但不限於細胞培養物或其提取物；從哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；以及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。此等目的之實例包括但不限於輸血、器官移植、生物樣本儲存及生物檢定。

【0103】 如本文所用，「治療有效量」意謂引起所需生物反應之物質(例如，治療劑、組合物及/或調配物)之量。在一些實施例中，物質之治療有效量係指在作為給藥方案之一部分投與於患有或易患疾病、病症及/或疾患之個體時，足以治療及/或診斷疾病、病症及/或疾患發病之量。正如一般熟悉此項技術者所理解的，物質之有效量可能因諸如所需生物終點、待遞送之物質、靶細胞或組織等因素而異。舉例而言，在治療疾病、病症及/或疾患之調配物中，所提供之化合物之有效量係指減輕、改善、緩解、降低疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀或特徵之嚴重程度及/或減少其發病率之量。在一些實施例中，「治療有效量」係指所提供之化合物或含有所提供之化合物之組合物之至少最低量，該量足以治療CFTR相關疾病或病症之一或多種症狀。

【0104】 術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」意謂減少、抑制、減弱、減輕、阻止或穩定疾病(例如，本文描繪之疾病或病症)之發展或進展，減輕疾病之嚴重程度或改善與疾病相關之症狀。治療包括治療疾病、病症或疾患之症狀。不受任何理論之約束，在一些實施例中，治療包括增強缺乏之CFTR活性。若在不希望之疾患(例如，疾病或個體之其他不希望之狀態)之臨床表現之前投與，則治療就為預防性的(亦即，其保護個體不發展不希望之疾患)，而若在不希望之疾患之表現之後投與，則治療就為治療性的(亦即，其旨

在減輕、改善或穩定現存之不希望之疾患或其副作用)。

【0105】 考慮投與之術語「個體」包括但不限於人類(亦即,任何年齡組之男性或女性,例如,兒科個體(例如,嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如,年輕成人、中年成人或老年成人))及/或其他靈長類動物(例如,石蟹獼猴、恆河猴);哺乳動物,包括商業上相關之哺乳動物,諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗;及/或鳥類,包括商業上相關之鳥類,諸如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。較佳個體係人類。

【0106】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不會破壞與其一起調配之化合物之藥理活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本文揭示之化合物的組合物之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於:離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如(硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0107】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本揭露之化合物之任何無毒的鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物,其在投與於接受者之後,能直接或間接提供本揭露之化合物或其活性代謝物或殘留物。

【0108】 如本文所用,表現「劑量單位形式」係指合適用於待治療之患者之物理上離散之劑單位。不過,可以理解的是,本揭露之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫生在合理之醫學判斷範圍內決定。任何特定患者或生物體之具體有效劑量水準將視多種因素而定,包括治療之病症及病症之嚴重程度;所使用之特定化合物之活性;所使用之特定組合物;患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食;投與時間、投與途徑及所使用之特定化合物之排泄率;治療持

續時間；與所使用之特定化合物組合使用或同時使用之藥物，以及在醫學技術中眾所周知之類似因素。

【0109】 對治療方法之「反應」可包括負面症狀之減少或改善、疾病或其症狀進展之減少、有益症狀或臨床結果之增加、副作用之減輕、疾病之穩定、疾病之部分或完全治癒等。

【0110】 如本文所用，「CFTR」意謂囊性纖維化跨膜傳導調節因子。CFTR離子通道之功能缺陷源於CFTR之功能喪失突變。此等突變會導致外分泌腺功能障礙、黏液纖毛清除異常，且引起囊性纖維化。囊性纖維化(CF)患者最常見之CFTR突變會導致位置508處之苯丙胺酸密碼子之三個核苷酸發生特異性缺失。這種突變在全球約70%之CF患者中發現，被稱為「ΔF508」。ΔF508突變降低了CFTR NBD1域之穩定性，且限制了CFTR域間組裝。由於CF係一種體染色體隱性疾病，因此帶有ΔF508 CFTR突變之CF患者亦必需攜帶第二CFTR缺陷拷貝。在CF患者中鑑定出了大約2000種不同的引起CF之CFTR突變。帶有ΔF508 CFTR突變之CF患者對於該突變(ΔF508/ΔF508)可能為同型組合的。若CF患者攜帶之第二CFTR等位基因改為含有不同之CFTR功能喪失突變，則患者亦可能為ΔF508異型組合的。此類CFTR突變包括但不限於G542X、G551D、N1303K、W1282X、R553X、R117H、R1162X、R347P、G85E、R560T、A455E、ΔI507、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P及G1349D。

【0111】 如本文所用，術語「CFTR調節劑」係指提高CFTR活性之化合物。在某些態樣中，CFTR調節劑係一種CFTR校正劑或CFTR增效劑或具有校正劑及增效劑活性之雙效化合物。

【0112】 如本文所用，術語「CFTR校正劑」係指一種化合物，其增加細胞表面功能性CFTR蛋白之量，從而增強CFTR通道功能。CFTR校正劑部分「挽救」CFTR之錯誤折疊，從而使帶有引起CF之突變的CFTR蛋白在細胞表面上成

熟且功能表現。校正劑之實例包括但不限於VX-809、VX-661、VX-152、VX-440、VX-983及GLPG2222。此類化合物可直接與CFTR蛋白相互作用，在合成期間改變其折疊及構象成熟。

【0113】 如本文所用，術語「CFTR增效劑」係指一種化合物，其提高位於細胞表面之CFTR蛋白之離子通道活性，從而增強離子轉運。CFTR增效劑修復由突變引起之通道功能缺陷。增效劑之實例包括但不限於伊伐卡托(ivacaftor) (VX770)、氘代伊伐卡托(CPT 656)、金雀異黃酮及GLPG1837。

【0114】 如本文所用，術語「CFTR藥理伴侶」(PC)係指藉由直接與CFTR蛋白結合，將其穩定在原生狀態之化合物。

【0115】 如本文所用，術語「CFTR蛋白穩態調節劑」(PR)係指提高細胞內蛋白質折疊效率之化合物。PR可改變轉錄、折疊及/或膜運輸機制之活性，以及阻礙部分折疊但功能正常之構形異構物在內質網(ER)或質膜處降解。

【0116】 如本文所用，「CFTR疾病或疾患」係指與CFTR活性缺乏相關之疾病或疾患，例如，囊性纖維化、先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)、急性、復發性或慢性胰臟炎、播散性支氣管擴張、氣喘、過敏性肺麴黴病、吸菸相關肺病諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性鼻竇炎、乾眼症、蛋白質C缺乏症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、1型乳糜微粒血症、輕度肺部疾病、脂質加工缺陷、1型遺傳性血管性水腫、凝血纖溶病(coagulation-fibrinolyis)、遺傳性血色素沉著病、CFTR相關代謝症候群、慢性支氣管炎、便秘、胰臟功能不全、遺傳性肺氣腫及修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)。

【0117】 如本文所用，術語「組合」、「組合的」及相關術語係指同時或依次投與根據本揭露之治療劑。例如，本揭露之化合物可與另一治療劑同時或依次以獨立之單位劑型投與，或以單一單位劑型一起投與。因此，本揭露提供了一種單一單位劑型，其包含所提供之化合物、額外之治療劑及醫藥學上可接受之載

劑、佐劑或媒劑。

替代實施例

【0118】 在一個替代實施例中，本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。舉例而言，氫可以為2H (D或氘)或3H (T或氚)；碳可以為例如13C或14C；氧可以為例如18O；氮可以為例如15N，及其類似者。在其他實施例中，特定同位素(例如，3H、13C、14C、18O或15N)可佔佔據化合物之特定位點的元素之總同位素豐度之至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

醫藥組合物

【0119】 在一些實施例中，本揭露提供了一種組合物，該組合物包含式(A)化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些實施例中，本文考慮之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露考慮之組合物經調配用於投與於需要此種組合物之患者。在一些實施例中，本揭露考慮之組合物經調配用於經口投與於患者。

【0120】 在一些實施例中，本文考慮之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之蛋白質，特別是CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。在某些實施例中，本揭露之組合物中化合物之量為有效地對生物樣品或患者中之CFTR或其突變體進行可量測之調節的量。

【0121】 在一些實施例中，本揭露之組合物可經口、腸胃外、藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯存器投與。在一些較佳實施例中，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。在一些實施例中，包含一或多

種式(A)化合物之組合物之無菌注射劑型可以為水性懸浮液或油性懸浮液。在一些實施例中，可根據此項技術中已知之技術，使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配懸浮液。在一些實施例中，無菌注射製備劑亦可以為無毒腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如作為1,3-丁二醇溶液。在一些實施例中，可使用之可接受之媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。在一些實施例中，其他實例包括但不限於無菌固定油，它們常規用作溶劑或懸浮介質。

【0122】 如本文所用，術語「腸胃外」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0123】 包含一或多種式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該等劑型包括但不限於膠囊劑、錠劑、水性混懸劑或溶液劑。在一些實施例中，所用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。在一些實施例中，有用之稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。在一些實施例中，當需要經口使用水性混懸劑時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合使用。在一些實施例中，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0124】 另外，包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等組合物可藉由將該劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下係固體，但在直腸溫度下係液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0125】 包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物亦可經局部投與，特別係當治療標靶包括易於局部應用之區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道之疾病。針對此等區域或器官中之個者，容易製備適合之局部調配物。在一些實施例中，醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之軟膏，其含有懸浮或溶解在一或多種載劑中之活性組分。用於局部投與本揭露之化合物之載劑包括但不限於

礦物油、液體凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另外，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之乳液或乳膏，其含有懸浮或溶解在一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分。適合之載劑包括但不限於礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0126】 包含式(A)化合物之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻腔噴霧或吸入投與。此類組合物根據醫藥調配物技術中眾所周知之技術進行製備，且可在鹽水中使用苯甲醇或其他適合之防腐劑、提高生物可用度之吸收促進劑、碳化氟及/或其他常規增溶劑或分散劑製備成溶液。

【0127】 在一些實施例中，可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本揭露之化合物之量將因所治療之宿主、特定的投與方式而異。較佳應將所提供之組合物調配成可向接受此等組合物之患者投與0.01-100毫克/千克體重/天之抑制劑劑量。

使用本揭露之化合物之方法

【0128】 如上所討論，CFTR由兩個六跨膜域(MSD1及MSD2)、兩個核苷酸結合域(NBD1及NBD2)、一個調控區(R)及四個細胞溶質環(CL1-4)組成。CFTR蛋白主要位於上皮細胞之頂端膜CFTR蛋白在該處之功能係將陰離子(包括氯離子、碳酸氫根離子及硫氰酸根離子)傳導到細胞內外。最常見之CFTR突變係第一核苷酸結合域(NBD1)中殘基508 (ΔF508)處之苯丙胺酸框內缺失。該突變對CFTR在ER中之產生、其正確折疊、其向質膜之移動以及其作為細胞離子通道之正常功能具有若干種有害影響。

【0129】 一種這樣的負面影響係NBD1域部分或錯誤折疊，在細胞內經識別為異常蛋白，且經標記來經由泛素-蛋白酶體系統(UPS)藉由ER相關降解(ERAD)進行清除。若有部分或錯誤折疊之CFTR蛋白自ER出現，則該蛋白必需

通過高爾基區之複雜醣基化到達質膜，且在功能上插入。在野生型CFTR中，只有20-40%之CFTR到達質膜，表明CFTR之單個NBD具有能量不穩定性，域組裝緩慢，且ERAD動力學相對較快，所有這些都導致折疊效率低下，並且使CFTR易受突變之結構擾動。

【0130】 在野生型CFTR中，NBD1域以共轉譯方式折疊，而其他域則以轉譯後方式折疊。突變之ΔF508 CFTR之NBD1折疊受損，但其骨架結構及熱力學穩定性與野生型CFTR相似。由於折疊動力學延遲，突變之ΔF508 CFTR NBD1之折疊活化能增加。缺乏適當之折疊會導致疏水殘基暴露在NBD1之表面，從而引起與其他CFTR蛋白之聚集。因此，突變之CFTR之聚集溫度從41℃降至33℃。在生理溫度(人體溫度為37℃)下，這種不穩定性水準會造成更大比例之錯誤折疊之突變體CFTR。突變體CFTR存在動力學及熱力學折疊缺陷兩者。CFTR穩定劑可解決此等折疊缺陷，但對突變體NBD1折疊之完全能量校正已經證明不會導致CFTR生物合成加工，這也強調需要界面穩定性。

【0131】 所揭示之CFTR校正劑可與NBD域相互作用，以使正確折疊之位置R穩定，使得CFTR不經標記為自細胞消除。正確折疊之保存使CFTR能夠在野生型水準上充當氯離子通道。在一些實施例中，所揭示之CFTR校正劑可提高野生型CFTR之性能。

【0132】 CFTR穩定劑可與其他治療劑(諸如促進Δ508 CFTR自ER退出且在質膜中積聚之CFTR校正劑)組合發揮作用。增加CFTR細胞表面表現量可導致在增效劑及cAMP促效劑激活通道後改善氯離子傳導。因此，本文揭示了CFTR穩定劑與CFTR校正劑及增效劑之組合，視情況與cAMP促效劑或如下文所述之另一治療劑之組合。

【0133】 本文揭示了治療細胞中CFTR活性缺乏之方法，該方法包含使細胞與式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在某些實施例中，使細胞接觸

發生在有需要之個體中，從而治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或病症。

【0134】 此外，本文還揭示了治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或病症之方法，該方法包含投與式(A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體係哺乳動物，較佳為人類。在一些實施例中，疾病與上皮膜中之流體體積調節有關，特別係阻塞性氣道疾病，諸如CF或COPD。

【0135】 此類疾病及疾患包括但不限於：囊性纖維化、氣喘、煙霧誘發的COPD、慢性支氣管炎、鼻竇炎、便秘、胰臟炎、胰臟功能不全、由先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)引起的男性不孕症、輕度肺部疾病、特發性胰臟炎、過敏性支氣管肺麴菌病(ABPA)、肝臟疾病、遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沉著病、凝血纖溶缺陷、蛋白質C缺乏症、1型遺傳性血管性水腫、脂質加工缺陷、家族性高膽固醇血症、1型乳糜微粒血症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、I細胞病/偽Hurler症、黏多醣症、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II型、多內分泌腺病/高胰島素血症、糖尿病、拉隆氏侏儒症(Laron dwarfism)、髓過氧化物酶缺乏症、原發性副甲狀腺腺功能減退症、黑色素瘤、1型糖解障礙CDG (glycanosis CDG type 1)、先天性甲狀腺功能亢進症、成骨不全症、遺傳性低纖維素原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神經生理性DI、腎源性DI、恰克-馬利-杜斯氏症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩梅病(Perlizaeus-Merzbacher disease)、神經退化性疾病、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮側索硬化症、進行性核上神經麻痺症、皮克氏病(Pick's disease)、多種多聚麩醯胺神經疾病、亨廷頓舞蹈症(Huntington's)、脊髓小腦性共濟失調I型、脊髓及延髓肌萎縮症、齒狀核紅核蒼白球路易體(dentatorubal pallidoluysian)、強直性肌營養不良、海綿狀腦病、遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease)、法布瑞氏症(Fabry disease)、施特勞斯勒-沙因克氏症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、乾眼症、乾燥症(Sjogren's disease)、骨質疏鬆症、骨質減少、骨癒合及骨

生長、骨修復、骨再生、減少骨吸收、增加骨沉積、戈勒姆症候群(Gorham's Syndrome)、氯離子通道病、先天性肌強直、巴特氏症候群III型(Bartter's syndrome type III)、登特病(Dent's disease)、過度驚嚇症(hyperekplexia)、癲癇、過度驚嚇症、溶小體貯積症、安格曼症候群(Angelman syndrome)、原發性纖毛運動障礙(PCD)、伴有內臟易側之PCD、未伴有內臟易側之PCD及纖毛髮育不全。

【0136】 此類疾病及疾患包括但不限於：囊性纖維化、先天性雙側輸精管缺失(CBAVD)、急性、復發性或慢性胰臟炎、播散性支氣管擴張、氣喘、過敏性肺麴黴病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性鼻竇炎、乾眼症、蛋白質C缺乏症、無β脂蛋白血症、溶小體貯積症、1型乳糜微粒血症、輕度肺部疾病、脂質加工缺陷、1型遺傳性血管性水腫、凝血纖溶病、遺傳性血色素沉著病、CFTR相關代謝症候群、慢性支氣管炎、便秘、胰臟功能不全、遺傳性肺氣腫及修格蘭氏症候群。在一些實施例中，疾病係囊性纖維化。

【0137】 本文提供了治療囊性纖維化之方法，該方法包含向有需要之個體投與如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文亦提供了減輕囊性纖維化之嚴重程度之方法，該方法包含向有需要之個體投與如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體有發展囊腫纖維化之風險，且在個體囊腫纖維化症狀發作之前進行投與。

【0138】 本文提供了如本文揭示之化合物，用於治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患。本文亦提供了如本文揭示之化合物用於製造用於治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之藥物之用途。

【0139】 本文提供了用於量測活體外或活體內生物樣品中CFTR或其片段之活性之套組。該套組可含有：(i) 如本文揭示之化合物，或包含所揭示之化合物之醫藥組合物，以及(ii) 針對以下之說明：a) 使化合物或組合物與生物樣品接觸；以及b) 量測該CFTR或其片段之活性。在一些實施例中，生物樣品係自哺乳

動物獲得之活檢材料或其提取物；血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液、其他體液或其提取物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

組合治療

【0140】 如本文所用，術語「組合療法」意謂向個體(例如，人類)投與兩種或更多種CFTR調節劑，或一種CFTR調節劑及一種劑諸如抗生素、ENaC抑制劑、GSNO (S-亞硝基硫醇，s-亞硝基谷胱甘肽)還原酶抑制劑及CRISPR Cas校正療法或系統(如US 2007/0022507及其類似者中所述)。在一些實施例中，組合療法包括將本文所述之化合物與調節CFTR蛋白或ABC蛋白活性之化合物(例如，如WO2018167690A1及其類似者中所述)一起投與。

【0141】 在某些實施例中，治療由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之方法包含將如本文揭示之化合物與一或多種其他治療劑聯合投與。在一些實施例中，投與了一種其他治療劑。在其他實施例中，投與了至少兩種其他治療劑。

【0142】 在某些實施例中，預防由CFTR活性缺乏介導之疾病或疾患之方法包含將如本文揭示之化合物與一或多種其他治療劑聯合投與。在一些實施例中，投與了一種其他治療劑。在其他實施例中，投與了至少兩種其他治療劑。

【0143】 額外之治療劑包括例如ENaC抑制劑、溶黏蛋白劑、黏液流變學調節劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、離子通道調節劑、基因或mRNA療法中使用之治療劑、減少氣道表面液體及/或降低氣道表面PH之劑、CFTR校正劑及CFTR增效劑或其他調節CFTR活性之劑。其他治療劑包括脂質體組成組分(諸如WO2012/170889中所述之彼等)、促進RNA裂解之雜交寡核苷酸(諸如WO2016/130943中所述之彼等)以及調節基因表現之單鏈寡核苷酸(如WO2016/130929中所述)。

【0144】 在一些實施例中，至少一種額外之治療劑選自一或多種CFTR調節劑、一或多種CFTR校正劑及一或多種CFTR增效劑。

【0145】 額外之治療劑之非限制性實例包括VX-770 (Ivacaftor)、VX-809 (魯瑪卡托(Lumacaftor)，3-(6-(1-(2,2-5-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸)、VX-661 (替扎卡夫特(Tezacaftor)，1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-N-[1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-2-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-1H-吲哚-5-基]-環丙烷甲醯胺)、VX-983、VX-152、VX-440、VX-445、VX-659、VX-371、奧卡比(Orkambi)、阿塔魯倫(Ataluren) (PTC 124) (3-[5-(2-氟苯基)-1,2,4-氧雜二唑-3-基]苯甲酸)、PTI-130 (Proteostasis)、PTI-801、PTI-808、PTI-428、N91115.74 (cavosonstat)、WO2011113894中描述之QBW251 (Novartis)化合物、化合物N30藥物(例如，WO 2014/186704)、氘代伊伐卡托(例如，CTP-656或VX-561)、GLPG 2222、GLPG2451、GLPG3067、GLPG2851、GLPG2737、GLPG 1837 (N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺)、GLPG 2665 (Galapagos)、FDL 169 (Flatley Discovery lab)、FDL 176、FDL438、FDL304、FD2052160、FD1881042、FD2027304、FD2035659、FD2033129、FD1860293、CFFT-Pot01、CFFT-Pot-02、P-1037、甘油、苯丁酸及其類似者。

【0146】 額外之治療劑之非限制性實例包括美國專利申請案第62/944,141號、第62/944,158號及第62/944,188號中揭示之化合物，該等專利中之個者都以引用之方式整體併入。

【0147】 消炎劑之非限制性實例係N6022 (3-(5-(4-(1H-咪唑-1-基)10-苯基)-1-(4-胺甲醯基-2-甲基苯基)-'H-吡咯-2-基)丙酸)、布洛芬(Ibuprofen)、勒那巴姆(Lenabasum) (anabasum)、阿西魯司特(Acebilustat) (CTX-4430)、LAU-7b、POL6014、二十二碳六烯酸、α-1抗胰蛋白酶、西地那非(sildenafil)。額外之治療劑亦包括但不限於溶黏蛋白劑、黏液流變學調節劑(諸如高滲鹽水、甘露醇及基於寡糖之療法)、支氣管擴張劑、抗感染藥(諸如他唑巴坦(tazobactam)、哌拉西林

(piperacillin)、利福平(rifampin)、美羅培南(meropenum)、頭孢他啶(ceftazidime)、阿曲南(aztreonam)、妥布黴素(tobramycin)、磷黴素(fosfomycin)、阿奇黴素(azithromycin)、阿米替林(amitriptyline)、萬古黴素(vancomycin)、鎵及黏菌素(colistin))、抗感染劑、消炎劑、除本揭露之化合物以外之CFTR調節劑及營養劑。額外之治療劑可包括用於囊性纖維化之共病疾患之治療藥物，該等共病疾患諸如胰臟外分泌功能不全，其可用胰脂肪酶(Pancrelipase)或脂肪胺酶(Liprotamase)進行治療。

【0148】 CFTR增效劑之實例包括但不限於伊伐卡托(VX-770)、CTP-656、NVS-QBW251、FD1860293、GLPG2451、GLPG1837及N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺。增效劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2005120497、WO2008147952、WO2009076593、WO2010048573、WO2006002421、WO2008147952、WO2011072241、WO2011113894、WO2013038373、WO2013038378、WO2013038381、WO2013038386、WO2013038390、WO2014180562、WO2015018823以及美國專利申請案序列第14/271,080號、第14/451,619號及第15/164,317號。

【0149】 校正劑之非限制性實例包括魯瑪卡托(VX-809)、1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-N-{1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)、VX-983、GLPG2222、GLPG2665、GLPG2737、VX-152、VX-440、FDL169、FDL304、FD2052160及FD2035659。校正劑之實例亦揭示於US20160095858A1及美國申請案序列第14/925,649號及第14/926,727號中。

【0150】 在某些實施例中，額外之治療劑係CFTR增強劑。CFTR增強劑增強已知CFTR調節劑(諸如增效劑及校正劑)之效果。CFTR增強劑之實例包括PTI130及PTI-428。增強劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2015138909及

WO2015138934。

【0151】 在某些實施例中，額外之治療劑係一種藉由阻斷通道直接地或藉由調節蛋白酶間接地降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性之劑，該等蛋白酶(例如，絲胺酸蛋白酶、通道激活蛋白酶)導致ENaC活性增加。此類劑之示例包括卡莫司他(camostat)(一種胰蛋白酶樣蛋白酶抑制劑)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、Aerolytic、阿米洛利(amiloride)、AZD5634及VX-371。降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性之額外劑可見於例如PCT公開案第WO2009074575號及第WO2013043720號；以及美國專利第8,999,976號中。

【0152】 在一個實施例中，ENaC抑制劑係VX-371。

【0153】 在一個實施例中，ENaC抑制劑係SPX-101 (S18)。

【0154】 在某些實施例中，式(A)化合物與第二治療劑之組合可在治療癌症及腺苷介導之其他疾病或病症中具有協同效應。在其他實施例中，該組合可具有加性效應。

範例

【0155】 縮寫：

Boc：三級丁氧基羰基

DEA：二乙胺

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DMSO：二甲亞碸

dppf：1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵

DTT：二硫蘇糖醇

ESI：電噴灑電離

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽

HPLC：高效液相層析

LC-MS：液相層析-質譜

NIS：*N*-碘琥珀醯亞胺

Pd/C：碳載鈀

SFC：超臨界流體層析

TBS：三級丁基二甲基矽基

TIPS：三異丙基矽基

THF：四氫呋喃

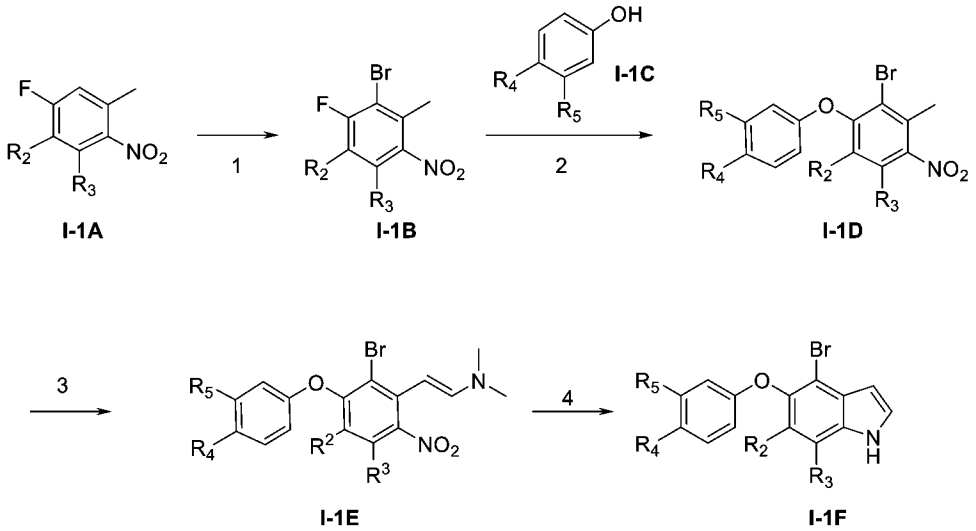
THP：四氫吡喃

Ts：甲苯磺醯基

一般程序

【0156】 結合以下合成方案及方法可更好地理解本揭露之化合物，該等合成方案及方法說明了藉以製備式(A)化合物之手段。本揭露之化合物可藉由方案I至方案VII中所示之多種合成程序來製備。

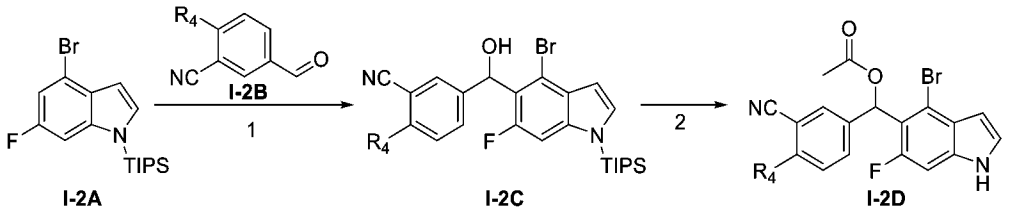
方案I-1：吲哚合成1



【0157】 中間物**I-1F**可如方案I-1中所示來製備。將經適當取代之甲基硝基苯**(I-1A)**溴化(步驟1)，得到溴化物**I-1B**。將化合物**I-1B**與苯酚**I-1C**縮合(步驟2)，

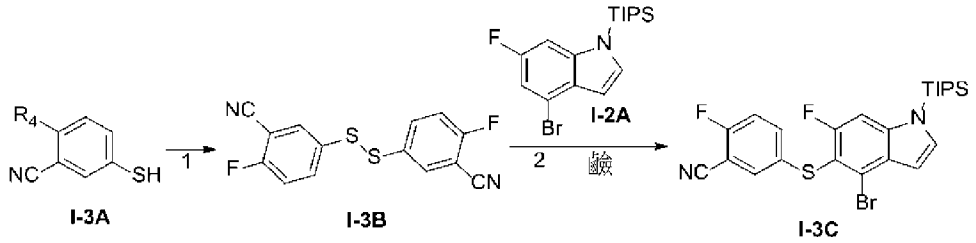
得到**I-1D**。用N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛處理**I-1D** (步驟3)形成**I-1E**，然後進行還原-環化(步驟4)產生**I-1F**。

方案I-2：吲哚合成2



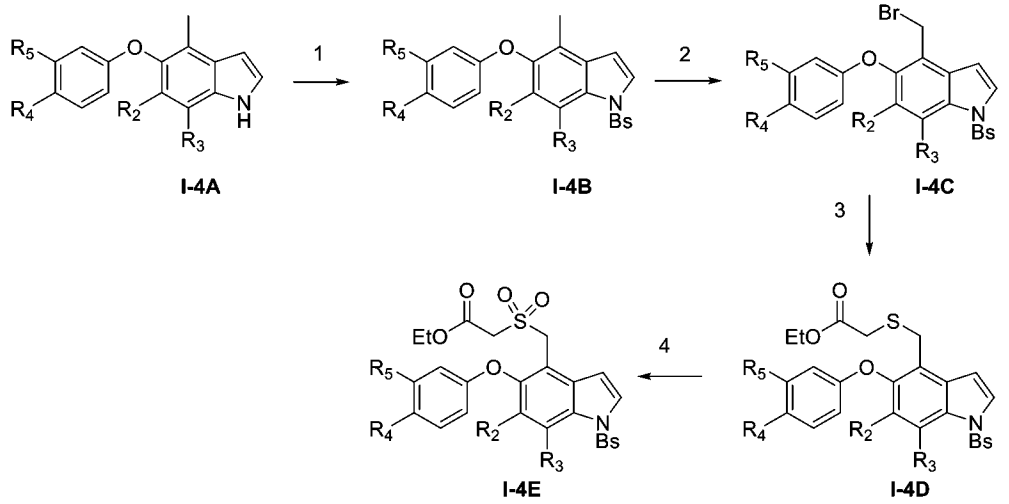
【0158】 溴吲哚中間物**I-2D**可根據方案**I-2**合成。將三異丙基矽基保護之吲哚**I-2A**用強鹼如二異丙基醯胺鋰或二(三甲基矽基)醯胺鋰去質子化，然後用醛**I-2B**處理(步驟1)，形成**I-2C**。乙醯基保護醇I-2C得到**I-2D**。

方案I-3：吲哚合成3



【0159】 使用相似之方法製備中間物**I-3C**。將硫醇**I-3A**氧化為二硫醚**I-3B**，然後用強鹼處理，使吲哚**I-2A**發生位置特異性去質子化，得到**I-3C**。

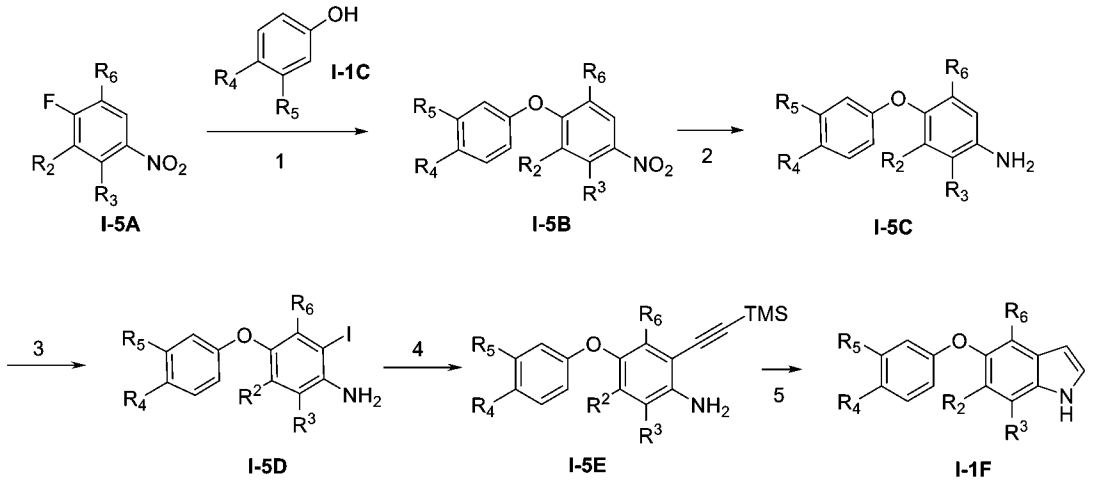
方案I-4：吲哚合成4



【0160】 如方案**I-4**中所示，中間物**I-4E**在4步驟順序中製備。保護吲哚(步驟1)，然後溴化甲基(步驟2)，得到中間物**I-4C**，用硫乙酸乙酯處理(步驟3)，形成

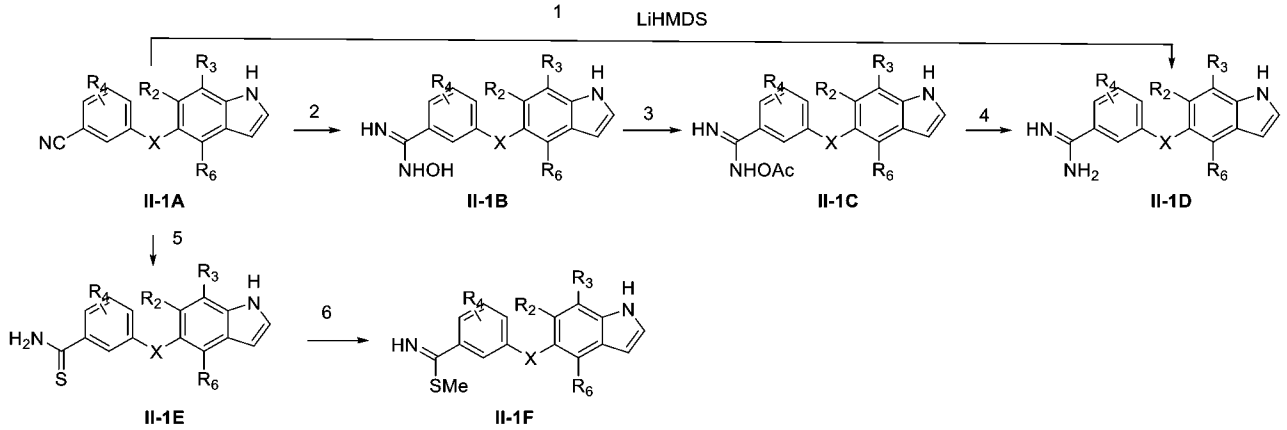
I-4D。氧化**I-4D**得到**I-4E**。

方案I-5：吲哚合成5



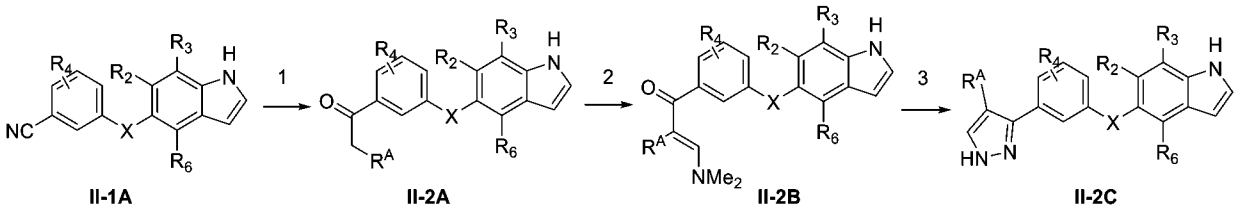
【0161】 方案**I-5**描述了製備中間物**I-1F**之替代方法。將中間物**I-5A**與苯酚**I-1C**縮合(步驟1)，生成中間物**I-5B**。將硝基還原成胺(步驟2)得到**I-5C**，將碘引入其中(步驟3)得到中間物**I-5D**。然後將中間物**1-5D** 與受保護之乙炔偶聯，生成中間物**I-5E** (步驟4)。**I-5E**之環化(步驟5)生成關鍵中間物**I-1F**。

方案II-1：脒、硫醯胺及硫代亞胺酸甲酯(Methyl Imidothioate)之合成



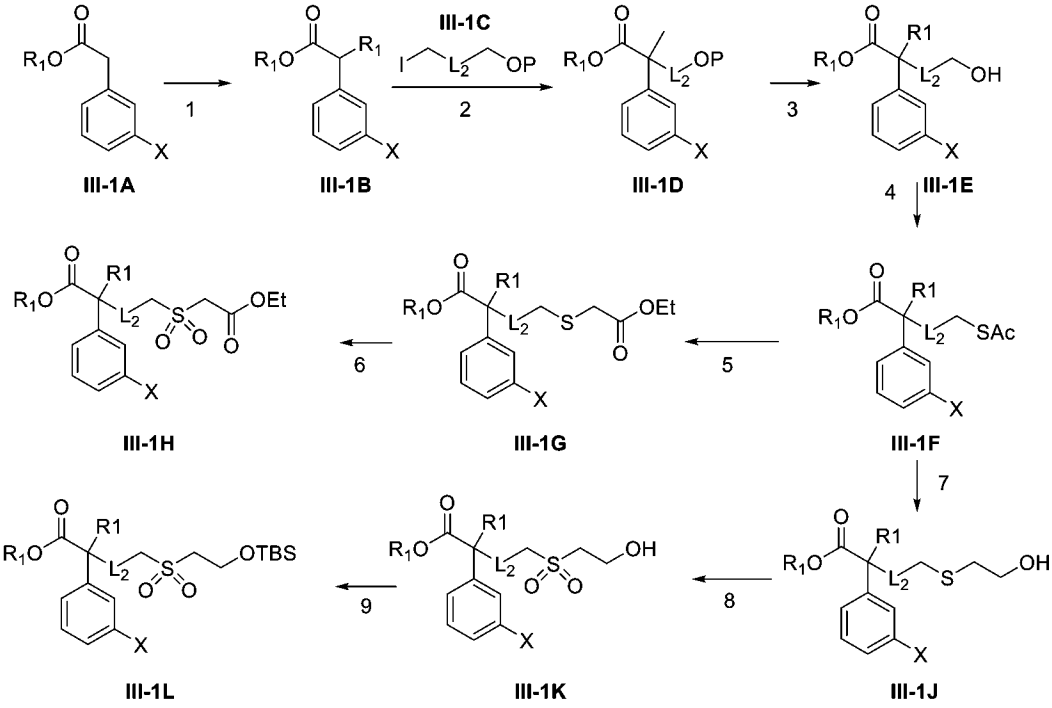
【0162】 中間物脒**II-1D**在經雙(三甲基矽基)醯胺鋰處理(步驟1)後，可由相應之腈**II-1A**一步製備。替代地，脒**II-1D**亦可由三步驟順序製備。將羥胺添加到腈**II-1A**中，得到羥基脒(步驟2)。乙醯化(步驟3)，然後氫化，得到脒**II-1D**。腈可替代地轉化為硫醯胺**II-1E** (步驟5)。在將硫醯胺用活性甲基源(諸如碘甲烷)處理後，形成硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(Methyl benzimidothioate) (步驟6)。

方案II-2：吡唑之合成



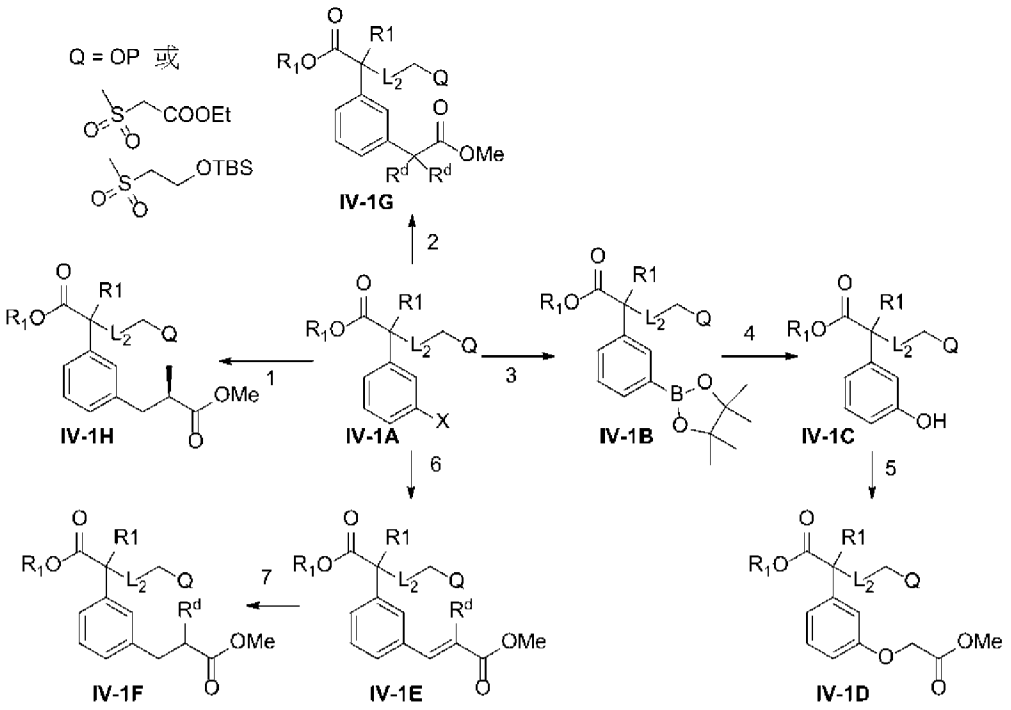
【0163】 中間物**II-2C**可通過三步驟順序合成。由腈**II-1A**或另一相關前驅物製備之酮**II-2A** (步驟1)與二甲基甲醯胺二甲基縮醛縮合(步驟2)。將所得之亞胺與肼環化(步驟3)，形成吡唑**II-2C**。

方案III-1：含四級碳中心之碸之合成



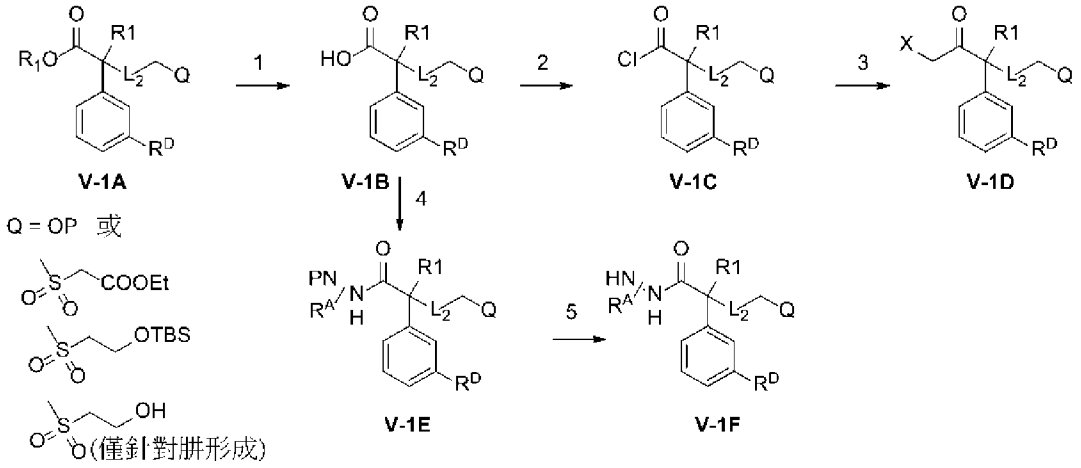
【0164】 中間物**III-1K**、**III-1L**、**III-1H**之合成在方案III-1中示出。對苯乙酸進行單取代，形成**III-1B** (步驟1)。用適當之碘化物進行取代(中間物**III-1C**，步驟2)，得到**III-1D**。去保護(步驟3)，然後進行光延反應(步驟4)，得到**III-1F**。*原位*生成硫醇，然後添加相應之親核劑(步驟5)，形成中間物**III-1G**及**III-1J**。由適當之氧化劑氧化分別形成**III-1H**及**III-1K**。對**III-1K**進行TBS保護，得到**III-1L**。

方案IV-1：裝配烷基或烷氧基酸鏈



【0165】 烷基酸鏈之裝配在方案IV-1中說明。使用根岸偶聯反應(Negishi coupling)或其他相似之偶聯反應自鹵化物**(IV-1A)**形成**IV-1G** (步驟2)及**IV-1H** (步驟1)。進行赫克反應(Heck reaction) (步驟6)，然後進行氫化(步驟7)，得到**IV-1F**。烷氧基類似物**IV-1D**係自硼酸酯氧化為苯酚(步驟4)，然後進行烷基化(步驟5)製備而成。

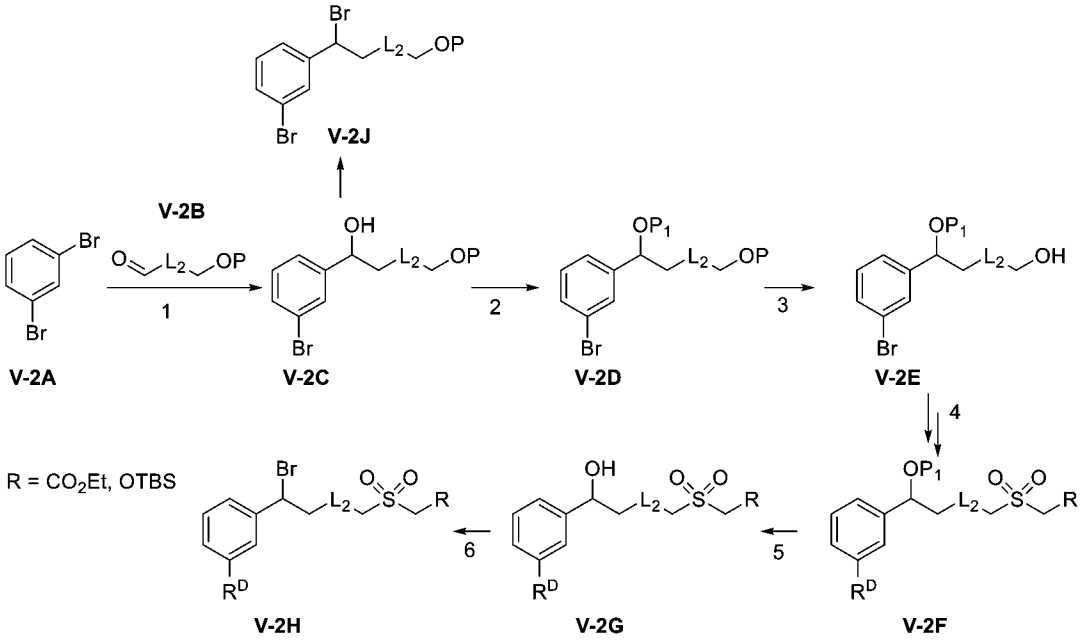
方案V-1：酸衍生物形成



【0166】 酸**V-1B**係由相應之酯**V-1A**藉由酸處理(當R1係三級丁基時)、皂化(當R1係烷基如甲基或乙基時)或氫化(當R1係苄基時)進行脫保護而獲得的。溴酮或氯酮**V-1D**由相應之酸**(V-1B)**經由醯氯(步驟2)製備而成。將醯氯**V-1C**用重氮

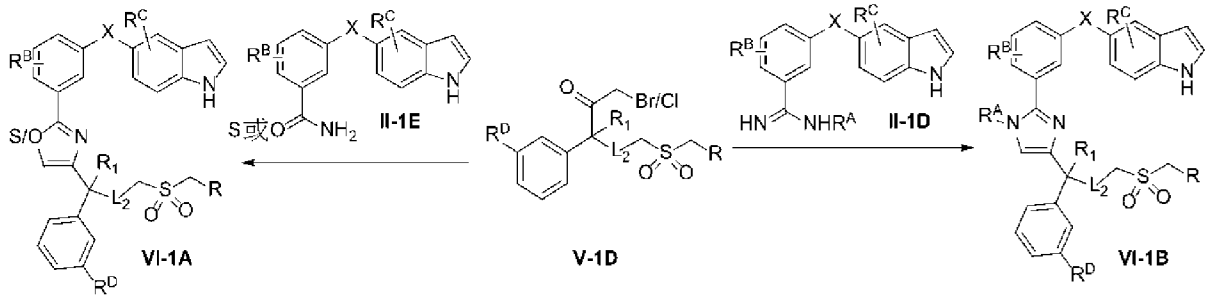
甲烷處理，然後與1,4-二噁烷中之氯化氫或乙酸中之氫溴酸反應，得到溴酮或氯酮**V-1D** (步驟3)。酸**V-1B**亦可藉由與受保護之(單取代之)肼偶聯(步驟4)，然後進行去保護(步驟5)直接轉化為(單取代之)醯肼。

方案V-2：醇/溴化物中間物



【0167】 中間物**V-2C**、**V-2J**、**V-2G**及**V-2H**用於合成相應之吡唑大環化合物。方案V-2說明了其製備方法。對**V-2A**進行單金屬-鹵素交換，然後用醛**V-2B**處理(步驟1)，得到醇**V-2C**，其可轉化為溴化物**V-2J**。二級醇之保護(步驟2)及一級醇之去保護(步驟3)得到**V-2E**。使用如方案III中所述之相似順序，自**3-1E**至**3-1H**或自**3-1E**至**3-1L**，獲得**V-2F**。對**V-2F**進行去保護，得到**V-2G** (步驟5)。對**V-2G**進行溴化(步驟6)，得到溴化物**V-2H**。

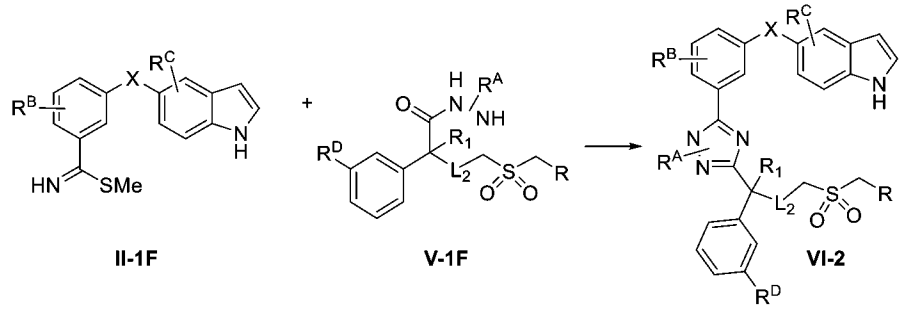
方案VI-1：B環之形成1



【0168】 方案**VI-1**展示環B之咪唑、噁唑及噻唑環系統之製備。亞胺**II-1D**

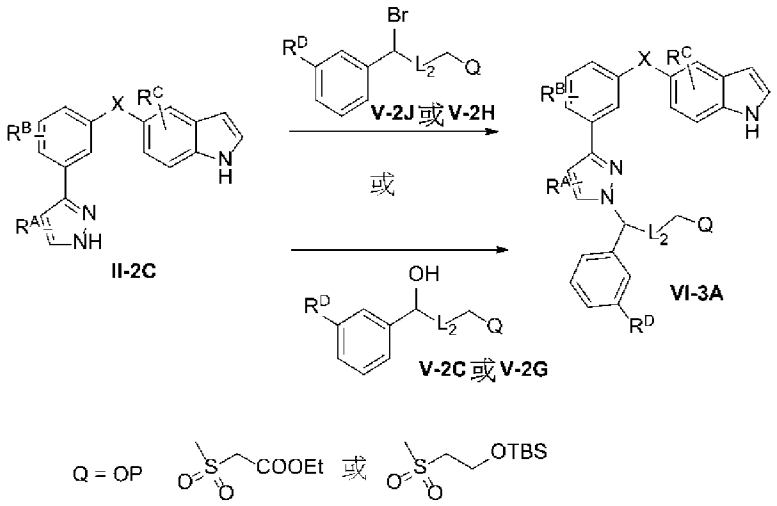
與溴酮或氯酮**V-1D**之反應(步驟1)得到**VI-1B**。使硫醯胺/醯胺**(II-1E)**與溴酮或氯酮**V-1D**反應，然後進行環化(步驟2)，得到噁唑或噻唑**VI-1A**。

方案VI-2：三唑之形成



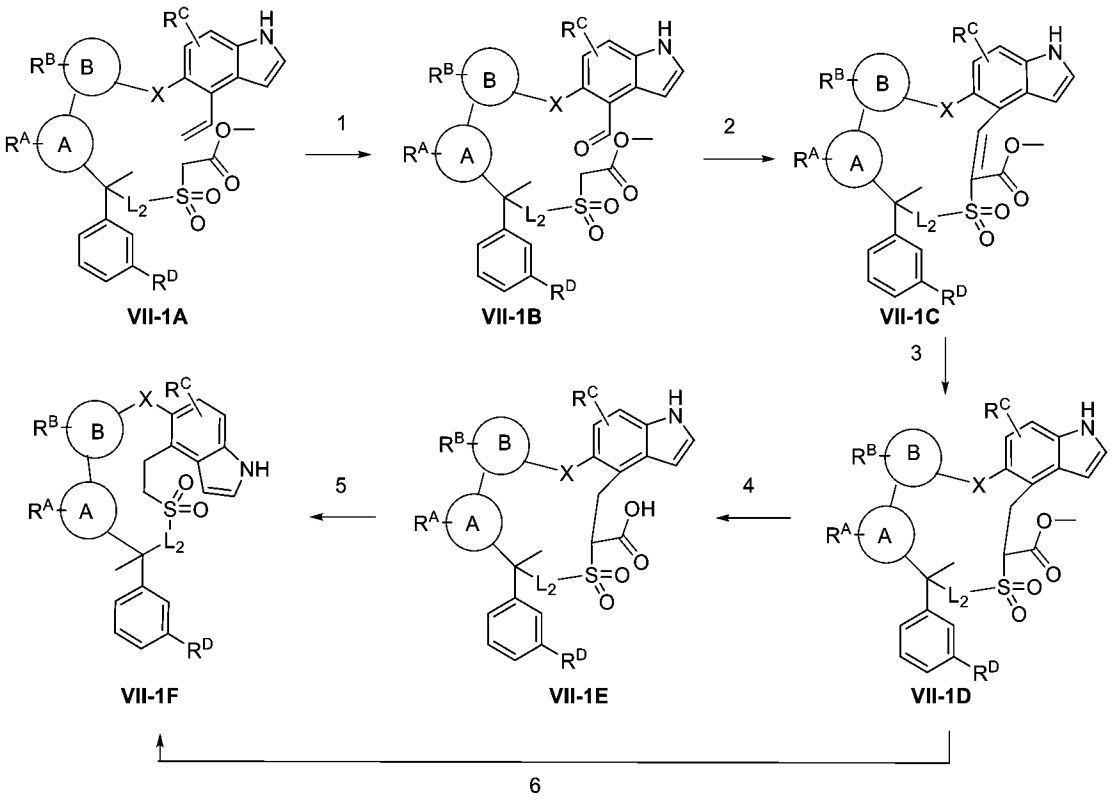
【0169】 經取代或未經取代之三唑中間物VI-2係通過醯肼**V-1F**與**II-1F**反應，然後進行*原位*環化製備的，如方案**VI-2**中所示。

方案VI-3：吡唑之形成



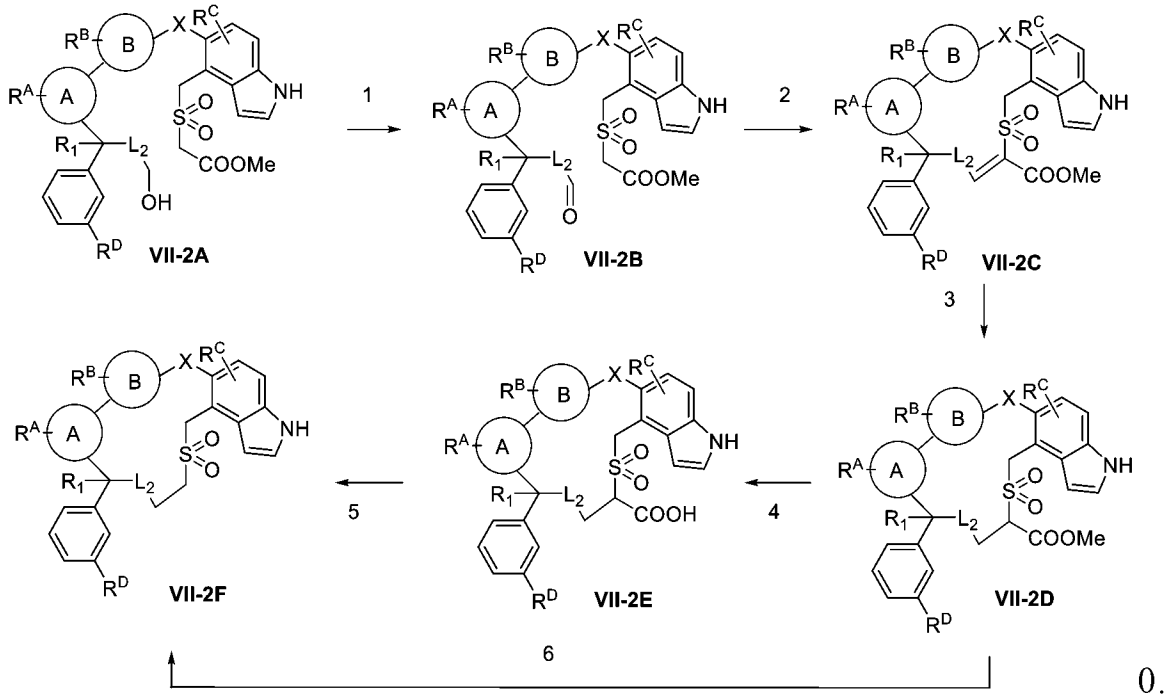
【0170】 **VI-3A**既可在鹼之存在下由相應之溴化物**V-2J**或**V-2H**製備，亦可通過醇**V-2C**或**V-2G**進行光延型反應製備，如方案**VI-3**中所示。

方案VII-1：通過縮合進行大環化



【0171】 如方案VII-1中所示，可通過醛縮合實現大環化。乙烯基吲哚**VII-1A**在兩步驟二羥基化-氧化順序中經氧化為醛(步驟1)。醛**VII-1B**在催化劑諸如哌啶-**乙酸之存在下進行分子內縮合**，提供大環烯烴**VII-1C** (步驟2)。烯烴**VII-1C之氫化(步驟3)**形成酯**VII-1D**。酯**VII-1D**之皂化(步驟4)得到酸**VII-1E**。**VII-1E**之脫羧(步驟5)形成**VII-1F**。酯**VII-1D**亦可在標準反應條件下，用催化劑諸如氯化鋰進行一步脫羧(步驟6)，得到**VII-1F**。

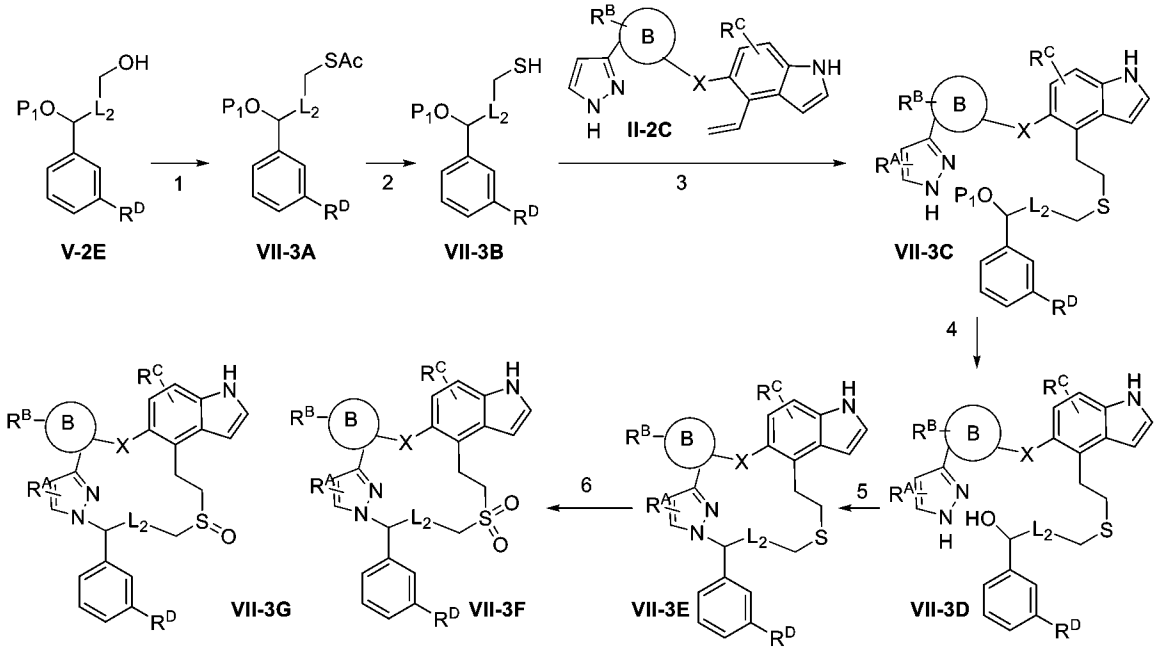
方案VII-2：通過縮合進行大環化(II)



0.

【0172】 通過醛縮合進行之替代版本之大環化在方案**VII-2**中示出。使用氧化劑(如2-**碘氧基苯甲酸**)將醇**VII-2A**氧化為醛**VII-2B** (步驟1)。按照與方案VII-1相同之順序進行，在3或4個額外步驟後獲得大環**VII-2F**。

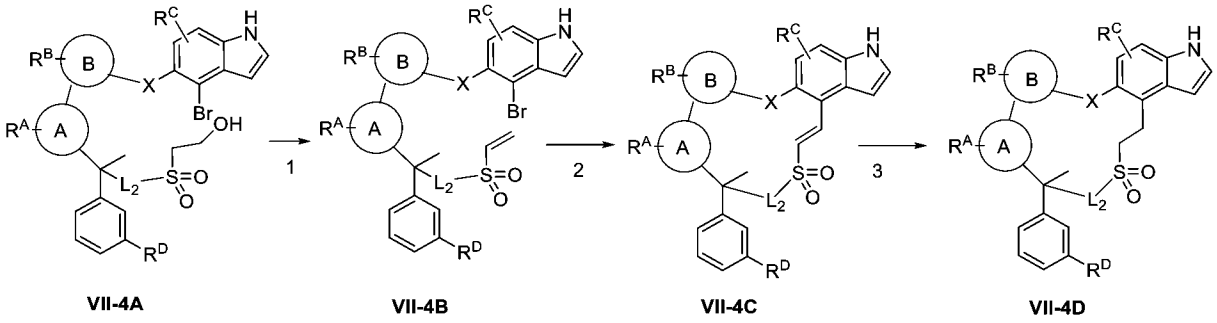
方案VII-3：通過光延反應進行大環化



【0173】 對於吡唑及相關大環，可使用光延條件進行大環化，如方案VII-3中所示。醇**V-2E**藉由光延反應或藉由兩步驟順序(將醇轉化為良好之離去基團如碘基、溴基、甲磺酸基，然後與親核劑如乙烷硫代酸鈉反應)轉化為硫代酯**VII-**

3A (步驟1)。硫醇**VII-3B**由硫酯**VII-3A**之水解形成。將硫醇**VII-3B**用乙烯基**II-2C**處理(步驟3)形成硫醚**VII-3C**。醇**VII-3C**之去保護(步驟4)形成醇**VII-3D**。醇**VII-3D**之大環化藉由適合之光延試劑促進(步驟5)，得到大環硫醚**VII-3E**，其可經氧化(步驟6)得到碸**VII-3F**或亞碸**VII-3G**。

方案VII-4：通過赫克反應進行大環化



【0174】 如方案VII-3中所示，亦可通過赫克反應實現大環化。醇碸**VII-4A**通過形成甲磺酸酯脫水(步驟1)，來形成乙烯基碸**VII-4B**。在適當之催化劑下之赫克反應提供大環乙烯基碸**VII-4C** (步驟2)。乙烯基碸之氫化(步驟3)提供碸**VII-4D**。

分析方法：

【0175】 分析程序1H NMR光譜由Bruker AC 400 MHz儀器記錄。化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)引述，且耦合常數(J)以赫茲(Hz)引述。

【0176】 使用了以下液相層析-質譜(LC-MS)方法。

LC-MS方法001：

【0177】 對於液相層析部分，使用Waters之UPLC Acquity設備，並與Waters之質譜儀ZMD聯用，獲得了光譜。此系統由MassLynx v4.1軟體試運行。在220 nm處進行UV偵測。液相層析部分之操作條件如下：管柱：Assentis Express C18 50 x 2.1 mm, 2.7μ Supelco 溶析液：A路：水 + 0.02%三氟乙酸；B路：乙腈 + 0.014%三氟乙酸；梯度：T0 min：2%B，T1 min：98%B，T1.3 min：98%B，T1.33 min：2%B，T1.5 min：後續進樣；流率：1 mL/min；溫度：55°C。SQD：ESI+ 30V UV：

220nm 進樣：0. 2μl。

LC-MS方法002：

【0178】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.8 min內升至95% B，95% B持續1.7 min。流率：1.8 ml/min。管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 x 3 mm。柱溫：40°C。偵測：UV (214 nm，254 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-MS方法003：

【0179】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法004：

【0180】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：45°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法005：

【0181】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%B在1.5 min內升至95% B，95% B持續3.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：45°C；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1500 amu)。

LC-MS方法006：

【0182】 LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在2.2 min內升至95% B，95% B持續2.8 min，在0.01 min

內返回至5% B；流率：2.2 ml/min；管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e, 50 * 3 mm；柱溫：40℃；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1300 amu)。

LC-MS方法007：

【0183】 LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：10% B持續0.2 min，在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法008：

【0184】 移動相：A：水(0.1% NH_4HCO_3) B：乙腈 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：2 mL/min 管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 um

LC-MS方法009：

【0185】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在2.2 min內升至95% B，95% B持續2.8 min 流率：2.2 ml/min 管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 mm x 3mm

LC-MS方法010：

【0186】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨) B：乙腈 梯度：5%在2.0 min內升至95% B，95% B持續3 min。流率：1.8 ml/min，管柱：XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um。

LC-MS方法011：

【0187】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01% 三氟乙酸)；梯度：5% B持續0.2 min，在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5%；流率：2 ml/min；管柱：Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃。

LC-MS方法012：

【0188】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸)，梯度：10% B持續0.2 min，在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um；箱溫：50℃；偵測：UV (214.4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-MS方法013：

【0189】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B持續0.2 min，在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 ml/min；管柱：Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um；柱溫：50℃。

LC-MS方法014：

【0190】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)，B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.2 min內升至95% B，95% B持續0.8 min；流率：1.8 ml/min；管柱：Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 um；柱溫：40℃，偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110 - 1300 amu)；

LC-Mass方法015：

【0191】 A：水(10 mM碳酸氫銨) B：乙腈；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：1.8 mL/min；管柱：XBridge, 3.5 µm, 50*4.6 mm；箱溫：50℃。

LC-Mass方法016：

【0192】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：1.8 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5 µm；箱溫：50℃。

LC-Mass方法017：

【0193】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：

5% B持續0.2 min，在1.5 min內升至95%B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；管柱：Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：50℃。

LC-Mass方法018：

【0194】 管柱：SunFire C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(0.05%三氟乙酸)；B： 乙腈(0.05%三氟乙酸)； 梯度：B在1.3 min中從5%到100%，2 mL/min；溫度：50℃。

LC-Mass方法019：

【0195】 移動相：A = 2.5 mM三氟乙酸/水，B = 2.5 mM三氟乙酸/乙腈；梯度：B = 1.0 min內10%-95%；流率：1.5 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 30 x 4.6 mm, 2.5 μm。

LC-Mass方法020：

【0196】 移動相：管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 2.7 μm)；移動相：水(0.01%三氟乙酸) (A) /乙腈(0.01%三氟乙酸) (B)；溶析程序：梯度：B在3 min中從5%到95%，95%之B持續2 min；在0.01 min內返回，2.0 mL/min。溫度：50℃。偵測：UV：(214 nm及254 nm)及MS (ESI，正模式，110至1200 amu)。

LC-Mass方法021：

【0197】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸) 梯度：10% B在1.3 min內升至90% B，90% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B。流率：2 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法022：

【0198】 移動相：A：水(0.1%甲酸) B：乙腈(0.1%甲酸) 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：XBridge C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法023：

【0199】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：2 mL/min；柱溫：50℃；管柱：Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法024：

【0200】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)，B：乙腈；梯度：10%在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.5 min，在0.01 min內返回至10% B；流率：1.5 mL/min；柱溫：50℃；管柱：XBridge C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm。

LCMS方法025：

【0201】 管柱：SunShell, C18管柱, 2.6 μm, 4.6 × 30 mm；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續0.7 min；流率：2.5 mL/min；箱溫：50℃；質量範圍：110-1300。

LCMS方法026：

【0202】 管柱：XBridge, C_{18}管柱, (4.6 × 50 mm, 3.5 μm)；移動相：水(10 mM碳酸氫銨) (A) /乙腈(B)；溶析程序：梯度：B在1.5 min內從10%到95%，95%持續1.5 min且在0.01 min內返回至10%，1.8 mL/min；溫度：50℃；偵測：UV (214 nm及254 nm)及MS (ESI，POS模式，70至900 amu)。

LC-Mass方法027：

【0203】 移動相：水(10 mM碳酸氫銨) (A)/乙腈(B)；梯度：B = 5% B在1.4 min內升至95% B，95% B持續1.6 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 μm。柱溫：50℃。

LC-Mass方法028：

【0204】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.8 min內升至95% B，95% B持續1.7 min。流率：1.8 mL/min；管柱：Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 μm。柱溫：40℃。偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，

POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法029：

【0205】 移動相：水(0.1%三氟乙酸) (A)/乙腈(B)；梯度：B = 5% B在0.8 min內升至95% B，95% B持續1.2 min，在0.01 min內返回至5% B；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 µm。柱溫：50℃。

LC-Mass方法030：

【0206】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈；梯度：5%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.7 min；流率：1.8 mL/min；管柱：Xbridge C18, 3.5 µm, 4.6 * 50 mm，柱溫：50℃，偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法031：

【0207】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續0.7 min；流率：1.8 mL/min；管柱：Chromolith Fast梯度RP-18e 50 mm * 3 mm；柱溫：40℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法032：

【0208】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在2.5 min內升至95% B，95% B持續2.5 min。流率：2.0 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 µm；柱溫：45℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法033：

【0209】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：5% B在1.3 min內升至95% B；95% B持續1.2 min。流率：2.2 mL/min；管柱：Chromolith Fast Gradient RP-18e 3*50 mm。柱溫：40℃。

LC-Mass方法034：

【0210】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.5 min內升至95% B，95% B持續1.7 min；流率：2.0 mL/min；管柱：Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm。

LC-Mass方法35：

【0211】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在1.0 min內升至95% B，95%B持續1 min；流率：1.6 mL/min；管柱：Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm 柱溫：50℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)

LC-Mass方法36：

【0212】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸) 梯度：5% B在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.78 min 流率：1.6 mL/min；管柱：Agilent Poroshell, 30*3.0 mm, 2.7 μm；柱溫：50℃；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)

LC-Mass方法37：

【0213】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在9 min內升至95% B，95% B持續6 min；流率：1 mL/min；管柱：Sunfire C18 150*4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：45℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法38：

【0214】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在2.5 min內升至95% B，95% B持續2.5 min；流率：2 mL/min；管柱：Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm；柱溫：50℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，POS模式，110-1300amu)

LC-Mass方法39：

【0215】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度：20% B在2 min內升至95% B，95% B持續3 min。流率：2 mL/min。管柱：Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm。柱溫：50°C。偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法40：

【0216】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈 梯度：5%在1.4 min內升至95% B，95% B至2.90 min，在0.1 min內返回至5% B；流率：2.0 mL/min；管柱：X-Bridge C18, 4.6*50 mm,3.5 μm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1300 amu)。

LC-Mass方法41：

【0217】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.0 min內升至95% B，95% B持續0.8 min；流率：2.2 mL/min；管柱：Agilent Poroshell 120 EC-C18, 3.0*30 mm, 2.7 Micron；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法42：

【0218】 管柱：SunFire C18 (4.6x 50 mm,3.5 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：B在1.4 min中從10%到95%，95%之B持續1.6 min；流率：2 mL/min；溫度：50°C；偵測：UV (214 , 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法43：

【0219】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.4 min內升至95% B，95% B持續2.95 min，在0.05 min內返回至5% B；流率：2.0 mL/min；管柱：SunFire C18 3.5 μm 4.6*50 mm；柱溫：40°C。

LC-Mass方法44：

【0220】 移動相：水(0.01%三氟乙酸) B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5%在1.05 min內升至95% B，95% B持續2.90 min，在0.05 min內返回至5% B；流率：1.6 mL/min；管柱：Proshell 120 EC-C18, 30*3 mm, 2.7 μm；箱溫：50°C；偵測：UV214，MASS 103-1000 amu。

LC-Mass方法45：

【0221】 移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨)；B：乙腈；梯度：10%在1.3 min內升至95% B，95% B持續1.5 min；流率：2.2 ml/min；管柱：Kinetex 2.6 μm EVO C18 100A, 4.6 * 50 mm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法46：

【0222】 管柱：SUNFIRE C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) / B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；溶析程序：梯度：B在3 min內從5%到95%，95%持續2 min，2.0 ml/min。

LC-Mass方法47：

【0223】 管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 3.7 μm)；移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；溶析程序：梯度：B在1.5 min內從5%到95%，2 ml/min；溫度：40°C；偵測：UV (214 nm，4 nm；254 , 4 nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法48：

【0224】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在1.5 min內升至95% B，95%B持續1.5 min；流率：2 ml/min；管柱：Poroshell 120 EC-C18, 4.6 * 50 mm, 4 μm；柱溫：50°C；偵測：UV (214, 4nm)及MS (ESI，正模式，110至1500 amu)。

LC-Mass方法49：

【0225】 移動相：A：水(0.01%三氟乙酸)；B：乙腈(0.01%三氟乙酸)；梯度：5% B在9 min內升至95% B，95% B持續6 min；流率：1 ml/min；管柱：Sunfire C18 150 * 4.6 mm, 3.5 μm；柱溫：45℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，110-1300 amu)。

LC-Mass方法50：

【0226】 管柱：XBRIGE C18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μm)。移動相：A：水(10 mmol碳酸氫銨) / B：乙腈。溶析程序：梯度：B在2.5 min內從10%到95%，1.8 ml/min。95%之B持續2.5 min。溫度：50℃。

LC-Mass方法51.

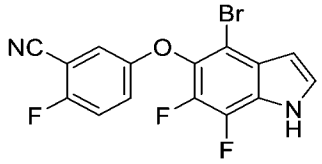
【0227】 管柱：HALO C18 (4.6 x 30 mm, 2.7 μm)。移動相：A：水(0.01%三氟乙酸) / B：乙腈(0.01%三氟乙酸) (B)。溶析程序：梯度：B在1.4 min內從5%到95%，2.2 ml/min。95%之B持續1.6 min。溫度：50℃；偵測：UV (214, 4nm；254, 4nm)及MS (ESI，正模式，110至1000 amu)。

LC-Mass方法52.

【0228】 管柱：XBRIGE C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)；移動相：A：水(10 mmol碳酸氫銨) / B：乙腈。溶析程序：梯度：B在8 min內從5%到95%，1.0 ml/min；95%之B持續7 min；B在0.1 min內返回至5%；溫度：40℃；偵測：UV (214 nm，4 nm)及MS (ESI，正模式，50至1200 amu)。

製備中間物

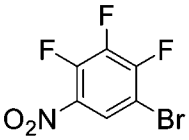
中間物1：5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0229】 向5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-((三甲基矽基)乙炔基)苯氧基)-2-氟

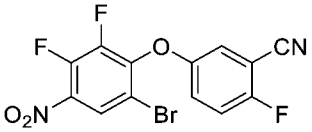
苯甲腈(中間物1E，700 mg，1.6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液中添加CuI (608 mg，3.2 mmol)，且在100℃下在手套箱中攪拌四小時。將反應混合物用水稀釋，且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法經二氧化矽純化，得到呈黃色固體之標題化合物(362 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H) ppm。

中間物1A：1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基苯



【0230】 在0℃下向1,2,3-三氟-4-硝基苯(30 g，169.5 mmol)在濃硫酸(150 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(24 g，84.7 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將混合物緩慢且小心地添加到冰水(600 g冰及100 mL水)中，使溫度保持在30℃以下，且用庚烷(300 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，庚烷)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(32 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (td, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H) ppm。

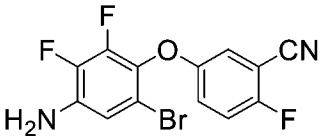
中間物1B：5-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0231】 在室溫下向1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基苯(中間物1A，32 g，125.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)中之溶液中添加2-氟-5-羥基苯甲腈(18.9 g，138.0 mmol)及碳酸鉀(26 g，1.5 mmol)且攪拌一小時。將反應混合物用水(300 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(250 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(15 g，30%)。MS: 373, 375 m/z $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

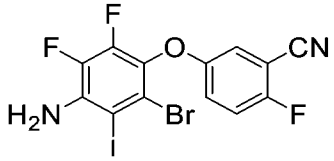
δ 8.30 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H) ppm。

中間物1C：5-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈



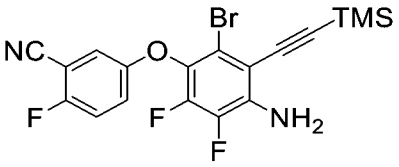
【0232】 向5-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1B，5 g，13.4 mmol)在乙醇(100 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加鐵粉(3 g，53.6 mmol)及氯化銨(5.8 g，107.5 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌四小時，冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。殘留物藉由急速層析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯，v/v，10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3 g，65%)。MS: 343, 345 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物1D：5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯氧基)-2-氟苯甲腈



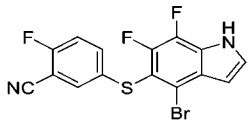
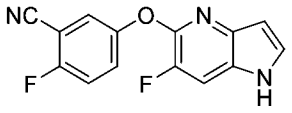
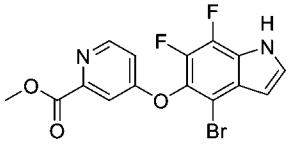
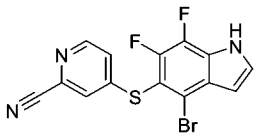
【0233】 向5-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1C，6.7 g，19.6 mmol)在乙酸(200 mL)中之溶液中添加NIS (4.4 g，19.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌三小時，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾。殘留物藉由急速層析法經二氧化矽(石油醚/二氯甲烷，v/v，2/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(8.2 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.18 (m, 2H), 7.03-7.04 (m, 1H), 4.56 (s, 2H) ppm。MS: 469, 471 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物1E：5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-((三甲基矽基)乙炔基)苯氧基)-2-氟苯甲腈

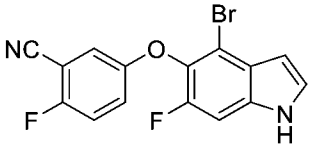


【0234】 向5-(4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1D，8.1 g，17.3 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加三甲基矽基乙炔(3.4 g，34.6 mmol)、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (1.2 g，1.7 mmol)、CuI (323 mg，1.7 mmol)及三乙胺(3.5 g，34.6 mmol)。將反應混合物在氮氣下在30°C下攪拌三小時，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，8/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(5 g，64%)。MS: 439, 441 *m/z* $[M+H]^+$。

【0235】 利用針對中間物1及/或中間物1A至中間物1E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	LCMS (*m/z*)
1-1		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈	383, 385 $[M+H]^+$；RT：1.94 min。(LC-MS方法17)
1-2		2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲腈	272
1-3		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸甲酯	383, 385 $[M+H]^+$；RT：1.70 min。(LC-MS方法16)
1-4		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈	366, 368 $[M+H]^+$；RT：2.02 min。(LC-MS方法021)

中間物2：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

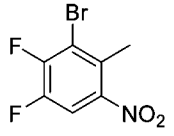


【0236】 步驟一：向中間物2B (124 g，336 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(1

L)中之攪拌溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(178 mL，159 g，1.34 mol)。五個相同之反應平行執行。將六個混合物各自在100°C下加熱六小時，然後冷卻至室溫，合併且倒入攪拌之冰水(20 L)中。在升溫至接近室溫之後，將懸浮液用乙酸乙酯(2 x 8 L)萃取。將合併之有機層用水(1 x 10 L)及鹽水(1 x 10 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈黑色油狀物之粗N,N-二甲基烯胺中間物(786 g，92%)，其不經純化即用於第二步驟。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 6.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H) ppm。

【0237】 步驟二：向粗烯胺(100 g，236 mmol)在乙酸(800 mL)及甲苯(800 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加矽膠(42.5 g)。將懸浮液升溫至50°C且在15分鐘內分批用鐵粉(132 g，2.36 mol)處理。在添加後，將混合物在100°C下加熱12小時，然後冷卻至室溫且通過矽藻土床抽吸過濾。將過濾劑用乙酸乙酯(共5 L)沖洗，且將合併之濾液在水(10 L)及乙酸乙酯(5 L)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 5 L)合併，用水(1 x 10 L)及鹽水(1 x 10 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到深棕色油狀物。所得之深棕色油狀物藉由自動急速層析法(1 kg矽膠管柱，含1-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(66.7 g，總共74%，兩個步驟)。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 8.41 (s, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 6.95-7.09 (m, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H) ppm。

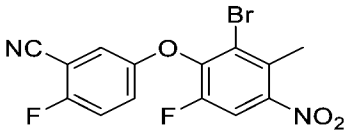
中間物2A：3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯



【0238】 向1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯(150 g，866 mmol)在三氟乙酸(800 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(136 g，476 mmol)及濃硫酸(200 mL；在3-4分鐘內)。利用相同量之反應物及溶劑，平行進行另外兩

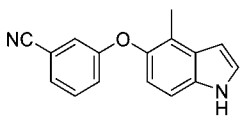
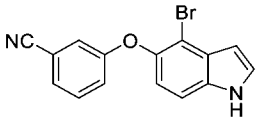
個溴化反應。在室溫下10小時之後，將三個反應合併，然後緩慢倒入碎冰及水(5 L)之攪拌漿料中。在冰完全融化後，將混合物用石油醚(2 x 4 L)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 5 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之油狀物藉由自動急速層析法(3 kg矽膠管柱，100%石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(417 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.68 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm。

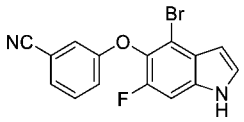
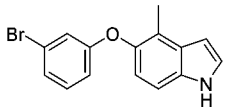
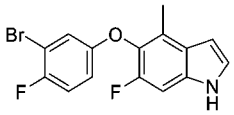
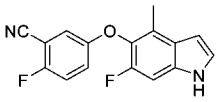
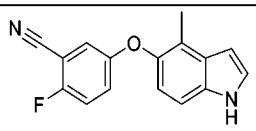
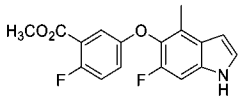
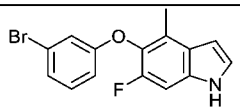
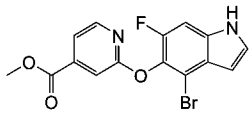
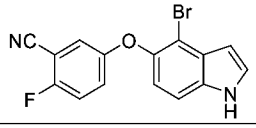
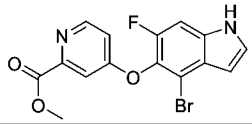
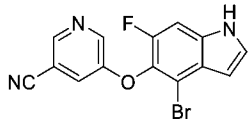
中間物2B：5-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈

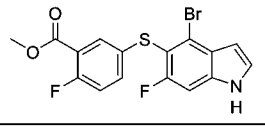
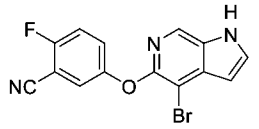
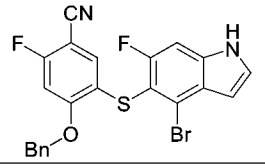


【0239】 向中間物2A (207 g，820 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(1 L)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-羥基苯甲腈(118 g，861 mmol)及碳酸鉀(227 g，1.64 mol)。第二相同之反應平行進行。將兩個混合物在100℃下加熱一小時，然後冷卻至室溫，合併且倒入攪拌之冰水(7 L)中。在升溫至室溫之後，將所得之懸浮液用乙酸乙酯(2 x 3 L)萃取。將合併之有機層用水(1 x 5 L)及鹽水(1 x 3 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈黃色固體之粗標題化合物，其不經純化即使用(585 g，97%)。1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.01-7.02 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【0240】 利用針對中間物2及/或針對中間物2A及中間物2B描述之程序製備以下中間物。

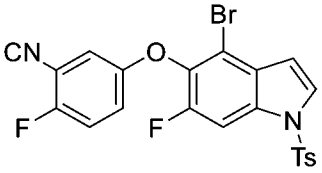
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$/^{1}H NMR
2-1		3-((4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	249 *m/z* [M+H]$^+$；(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.52-7.44 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm。
2-2		3-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	313, 315 *m/z* [M+H]$^+$；(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.50 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz,

			1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65-6.40 (m, 1H) ppm。
2-3		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	331, 333 m/z $[M+H]^+$
2-4		5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1H-吲哚	302, 304 m/z $[M+H]^+$；(400 MHz, DMSO-d_6) d 7.41-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm。
2-5		5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-甲基-1H-吲哚	(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.29 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
2-6		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	285 m/z $[M+H]^+$；(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 4. 8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
2-7		2-氟-5-((4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	267 m/z $[M+H]^+$
2-8		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸甲酯	318 m/z $[M+H]^+$
2-9		5-(3-溴苯氧基)-6-氟-4-甲基-1H-吲哚	320, 322 m/z $[M+H]^+$
2-10		2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸甲酯	365, 367 m/z $[M+H]^+$
2-11		5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	331, 333 m/z $[M+H]^+$
2-12*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸甲酯	365, 367 m/z $[M+H]^+$
2-13		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)菸鹼甲腈	332, 334 $[M+H]^+$；RT：1.88 min。(LC-MS方法4)

2-14		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸甲酯	398, 400 [M+H]$^{+}$；RT：2.07 min。(LC-MS方法4)
2-15		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	332, 334 [M+H]$^{+}$；RT：1.76 min。(LC-MS方法40)
2-16		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈	471, 473 [M+H]$^{+}$；RT：2.46 min。(LC-MS方法17)

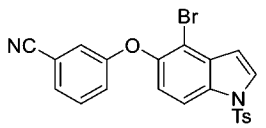
*還原二甲基胺基乙烯基硝基中間物以形成吲哚(針對中間物2描述之程序之第二部分)藉由室溫下之肼/鎳實現。

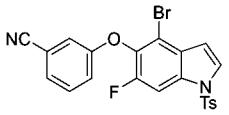
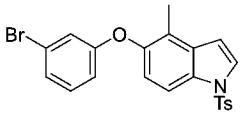
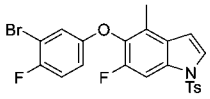
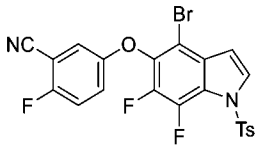
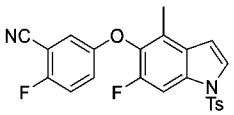
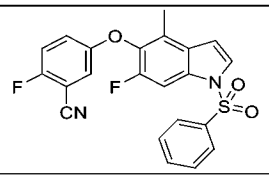
中間物3：5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



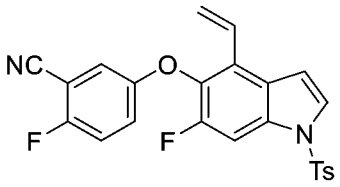
【0241】 在室溫下向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，72 g，264 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液中小心添加氫化鈉(12.7 g，317 mmol，純度60%)。將反應混合物攪拌30 min，然後分批添加4-甲基苯磺醯氯(47.2 g，247 mmol)，且繼續攪拌9.5小時。將反應用水(3 L)淬滅且用乙酸乙酯(2 L x 2)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(144 g)。1H NMR: (400 MHz CDCl3) d 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。

【0242】 利用針對中間物3描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^{+}$/^{1}H NMR
3-1		3-((4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	467, 469 *m/z* [M+H]$^{+}$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.97 (d, , *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H),

			7.16-7.12 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm。
3-2		3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	485, 487
3-3		5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	456, 458
3-4		5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.96- 6.03 (m, 2H), 6.73-6.33 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm。
3-5		5-((4-溴-6,7-二氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm。
3-6		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	461 *m/z* $[M+Na]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm。
3-7		2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	425

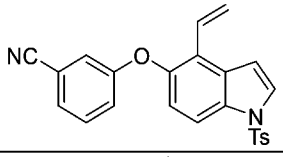
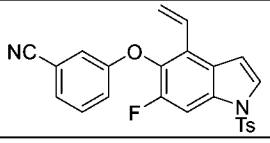
中間物4：2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



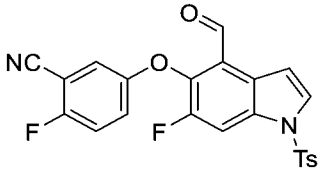
【0243】 向5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

(中間物3，5.25 g，10.5 mmol)在二噁烷(120 mL)及水(40 mL)中之懸浮液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(3.2 g，21 mmol)、Pd(dppf)Cl2(384 mg，0.5 mmol)及碳酸銫(6.8 g，21 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，2/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4 g，85%)。MS: 473 m/z [M+Na]+。

【0244】 利用針對中間物4描述之程序製備以下中間物。

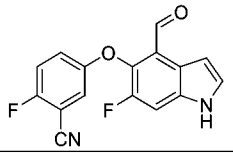
中間物編號	結構	名稱	MS m/z [M+H]+
4-1		3-((1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	415
4-2		3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	433

中間物5：2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈

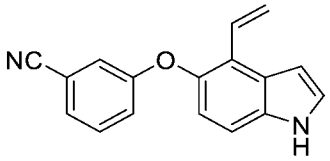


【0245】 在0℃下向2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物4，4.6 g，10.2 mmol)在四氫呋喃(90 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.1 g，10.2 mmol)及四氧化鋨(2 mL飽和水溶液)。將反應混合物攪拌三分鐘，且添加高碘酸鈉(8.8 g，4.0 mmol)在水(30 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用2 M鹽酸(100 mL)酸化且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.5 g，75%)。MS: 453 m/z [M+H]+。

【0246】 利用針對中間物5描述之程序製備以下中間物。

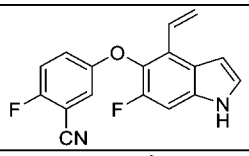
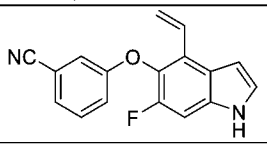
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
5-1		2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	299

中間物6：3-((4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈

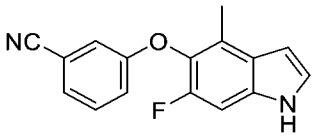


【0247】 將3-((1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物4-1，3 g，7.25 mmol)及碳酸鉀(3 g，21.74 mmol)在甲醇(30 mL)中之混合物回流1.5小時，冷卻至室溫且濃縮。將所得之殘留物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，10/1-5/1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，74%)。MS: 261 m/z [M+H]+。

【0248】 利用針對中間物6描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
6-1		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	297
6-2		3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈	279

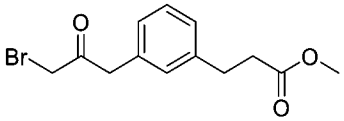
中間物7：3-((6-氟-4-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



【0249】 將3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物2-4，600 mg，1.82 mmol)、甲基硼酸(1.1 g，18.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg，0.46 mmol)及碳酸氫鈉(460 mg，5.45 mmol)在二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之混合物在80°C下加

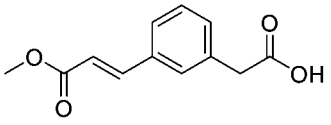
熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(10 mL x 3)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗混合物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/二氯甲烷，v/v，1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(360 mg，74%)。MS: 267 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物8：3-(3-(3-溴-2-側氧基丙基)苯基)丙酸甲酯



【0250】 向2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸(中間物8B，1.4 g，6.3 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加草醯氯(2 mL，25.2 mmol)及1滴DMF。將反應混合物在室溫下攪拌三小時且濃縮。向殘留物中添加30 mL庚烷，且再次蒸發以移除任何殘留之草醯氯。將所得之殘留物溶解在四氫呋喃及乙腈之1:1混合物(10 mL)中，冷卻至0℃。在10分鐘內滴加三甲基矽基重氮甲烷(2 M，12.6 mL，25.2 mmol)。在完成添加之後，將混合物升溫至室溫隔夜。蒸發溶劑，將殘留物溶解在5 mL二氯甲烷中且冷卻至0℃。在10分鐘內滴加溴化氫在乙酸中之溶液(2.3 g，1.49 g/mL，28.3 mmol) (注意到劇烈氣體逸出)，再攪拌30分鐘，然後用鹽水(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將分離之有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由矽膠管柱層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(950 mg，50%)。MS: 321, 323 *m/z* $[M+Na]^+$。

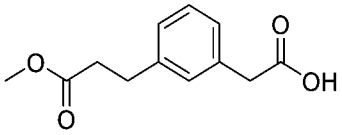
中間物8A：(E)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)乙酸



【0251】 向3-碘苯乙酸(2 g，7.6 mmol)、丙烯酸甲酯(2 g，22.8 mmol)及三乙胺(3.8 g，38.0 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(456 mg，1.5 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (170 mg，0.76 mmol)。將反應混合物在密封管中在110℃下加熱隔夜，冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋

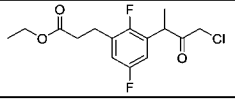
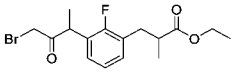
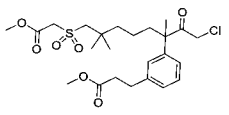
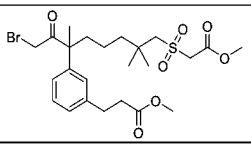
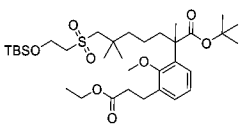
且用水(100 mL x 2)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由急速矽膠管柱層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，80%)。MS: 221 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物8B：2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸



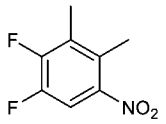
【0252】 將(E)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)乙酸(中間物8A，1.4 g，6.3 mmol)、Pd/C (140 mg，5%)及四氫呋喃(10 mL)在高壓釜中之懸浮液在氫氣球下放置，且在室溫下攪拌十六小時。藉由過濾移除催化劑，且用四氫呋喃(10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，99%)。MS: 240 m/z [M+H2O]+。

【0253】 利用針對中間物8及/或針對中間物8A至中間物8B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
8-1*		3-(3-(4-氯-3-側氧基丁-2-基)-2,5-二氟苯基)丙酸乙酯	319
8-2		3-(3-(4-溴-3-側氧基丁-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯	381, 383 *m/z* $[M+Na]^+$
8-3*		3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯	503
8-4		3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯	547, 549
8-5		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	679 [M+Na]+；RT：2.36 min；(LC-MS方法：026)

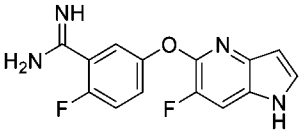
*用含4 N氯化氫之1,4-二噁烷替代含溴化氫之乙酸

中間物9：1,2-二氟-3,4-二甲基-5-硝基苯



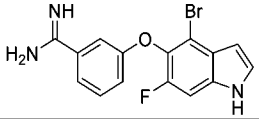
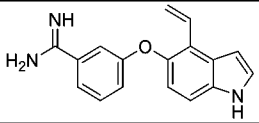
【0254】 將3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基苯(中間物2A，10 g，40 mmol)、甲基硼酸(12 g，200 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.9 mg，4.0 mmol)及碳酸氫鈉(10 g，120 mmol)在1,4-二噁烷(160 mL)及水(40 mL)中之混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌3天。將混合物過濾且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。將有機相分離，用水(100 mL x 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚:乙酸乙酯，v/v，12/1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(6.4 g，85%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, J = 2.4 Hz, 3H) ppm。

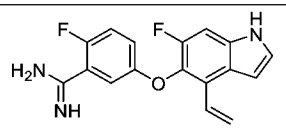
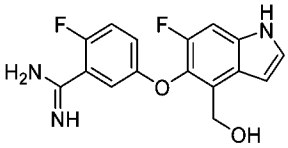
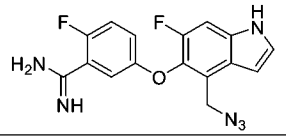
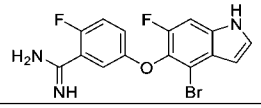
中間物10：2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲脒



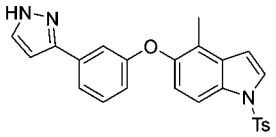
【0255】 向2-氟-5-((6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)苯甲腈(中間物1-2，380 mg，1.12 mmol)在四氫呋喃(4 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰在四氫呋喃中之1M溶液(9 mL，9 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌18小時，用水(20 mL)淬滅且用二氯甲烷(30 mL x 4)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，74%)。MS: 289 m/z [M+H]+。

【0256】 利用針對中間物10描述之相似程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
10-1		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	348/ 350
10-2		3-((4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	278

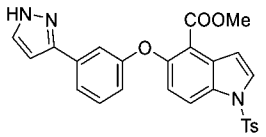
10-3		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	314
10-4		2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒	318
10-5		5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲脒	343
10-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲脒	366, 368

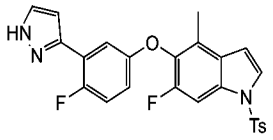
中間物11：5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



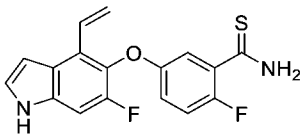
【0257】 將5-(3-溴苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物3-3，500 mg，1.09 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(234 mg，1.21 mmol)、Pd(dtbpf)Cl2 (71 mg，0.11 mmol)及碳酸鉀(303 mg，2.19 mmol)在二噁烷(8 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在90℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾且用乙酸乙酯(30 mL x 3)洗滌。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得之殘留物藉由急速層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯，v/v，1/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(300 mg，61%)。MS: 444 m/z [M+H]+。

【0258】 基於針對中間物11描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
11-1		5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯	488 *m/z* $[M+Na]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 30.4, 5.4 Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm。

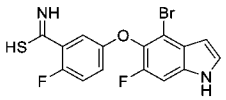
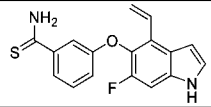
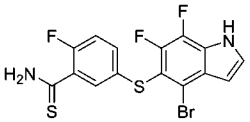
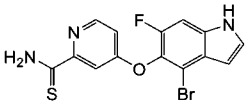
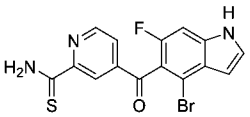
11-2		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚	(400 MHz, DMSO-d_6). d 13.03 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.20-7.33 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.83- 6.85 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm。

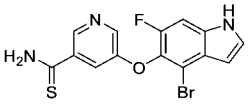
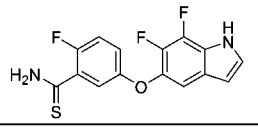
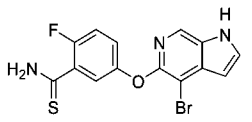
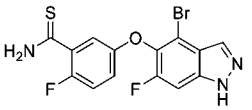
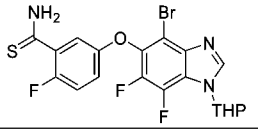
中間物12：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(benzothioamide)



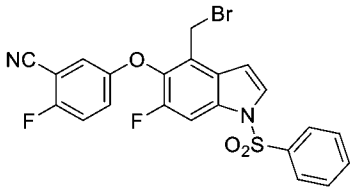
【0259】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，8.9 g，30 mmol)及硫氫化鈉(10.1 g，180 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之攪拌溶液中添加含氯化鎂(8.58 g，90.1 mmol)之水(20 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(300 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(9.5 g，產率：96%)。MS: 331 m/z [M+H]+。

【0260】 基於針對中間物12描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
12-1		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸(benzimidothioic acid)	383, 384
12-2		3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺	313
12-3		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺	417, 419 $[M+H]^+$；RT：1.92 min。(LC-MS方法27)
12-4		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.80 min。(LC-MS方法4)
12-5		4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代甲醯胺	378, 380 $[M+H]^+$；RT：1.69 min。(LC-MS方法17)

12-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.73 min。(LC-MS方法4)
12-7		5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	323 $[M+H]^+$；RT：1.57 min。(LC-MS方法40)
12-8		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	366, 368 $[M+H]^+$；RT：1.61 min。(LC-MS方法40)
12-9		5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	384, 386 $[M+H]^+$；RT：2.15 min。(LC-MS方法42)
12-10		5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯胺	508, 510 $[M+Na]^+$；RT：1.83 min。(LC-MS方法003)

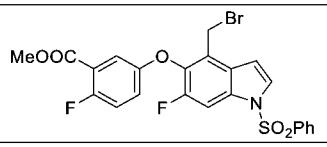
中間物13：5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



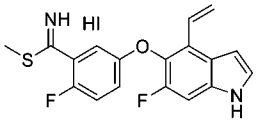
【0261】 在室溫下向2-氟-5-((6-氟-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物3-7，8 g，18.8 mmol)在乾燥四氯化碳(650 ml)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(3.7 g，20.7 mmol)及偶氮雙異丁腈(0.92 g，5.6 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌五小時，用飽和碳酸鉀溶液(200 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將所得之殘留物與二乙醚(50 mL)一起研磨，真空乾燥，得到呈棕色固體之標題化合物(6.4 g，68%)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H) ppm。

【0262】 基於針對中間物13描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

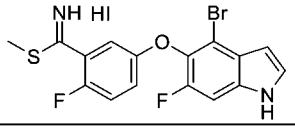
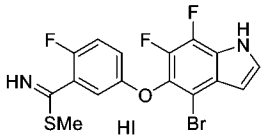
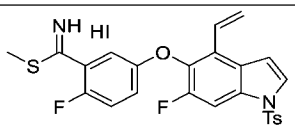
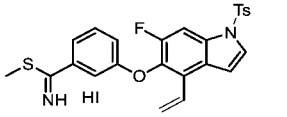
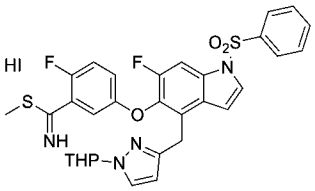
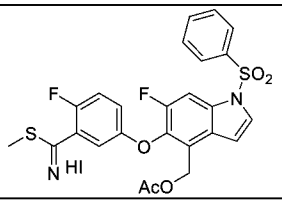
13-1		5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯	558, 560 $[M+Na]^+$

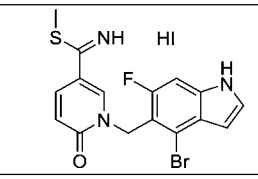
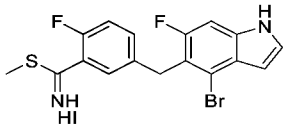
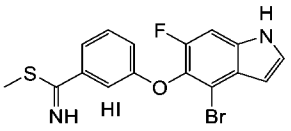
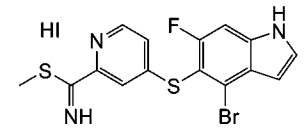
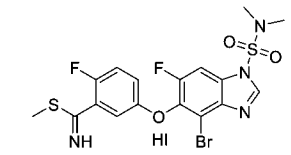
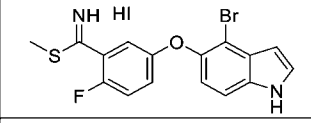
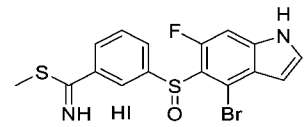
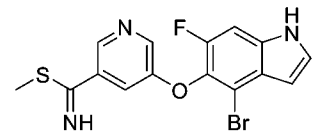
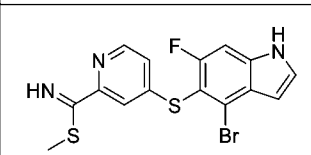
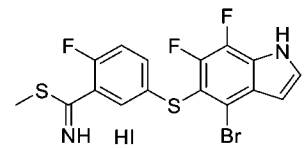
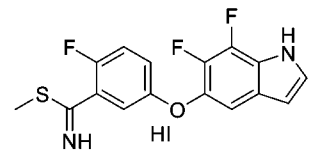
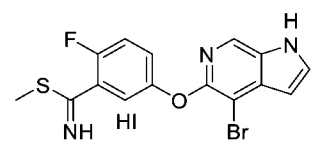
中間物14：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽

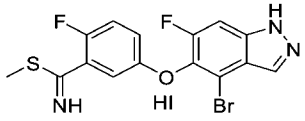


【0263】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12，3.50 g，10.6 mmol)在丙酮(40 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(3.30 mL，7.52 g，53.0 mmol)。將混合物加熱至40°C且在此溫度下保持隔夜。然後將反應冷卻至室溫且濃縮。獲得呈黃色固體之粗標題化合物(5.00 g，100%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 345 m/z [M+H]+。

【0264】 基於針對中間物14描述之程序製備以下中間物。

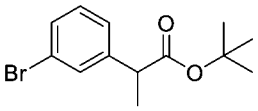
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
14-1		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	397, 399
14-2		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	415, 417
14-3		2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	499
14-4		3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	481
14-5		2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	623
14-6		乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽	531

14-7		1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸(carbimidothioate)甲酯氫碘酸鹽	394, 396
14-8		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	395, 397
14-9		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	379, 381
14-10		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	396, 398
14-11		5-((4-溴-1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	505, 507
14-12		5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	379, 381
14-13		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	411, 413
14-14*		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382；RT：1.83 min。(LC-MS方法27)
14-15*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	396, 398；RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
14-16		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	431, 433；RT：1.71 min。(LC-MS方法4)
14-17		5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	337；RT：1.79 min。(LC-MS方法40)
14-18		5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	380, 382；RT：1.15 min。(LC-MS方法40)

14-19		5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	398, 400；RT：1.55 min。(LC-MS方法42)

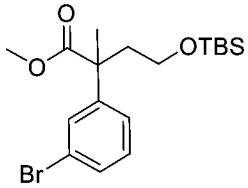
*硫醯胺之甲基化係用碘甲烷(5.0 eq)/碳酸氫鈉(5.0 eq)/丙酮/室溫實現的，相對於針對中間體14描述之程序稍作修改。

中間物15：2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯



【0265】 在10分鐘內向二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之攪拌且冷卻(-78°C)之2.0 M溶液(10.0 mL，20.0 mmol)中滴加2-(3-溴苯基)乙酸三級丁酯(4.34 g，16.0 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下保持15分鐘，然後用碘甲烷(1.16 mL，2.64 g，18.6 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液處理。在-78°C下最後五分鐘之後，添加氯化銨水溶液(150 mL)淬滅反應且升溫至室溫。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 75 mL)萃取，且將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗油狀物，其藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，二氯甲烷)純化。獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物(4.32 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

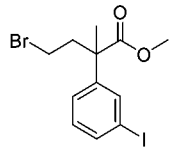
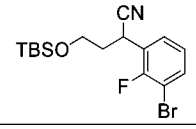
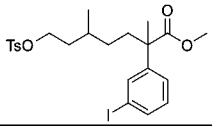
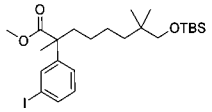
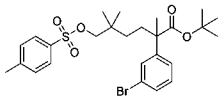
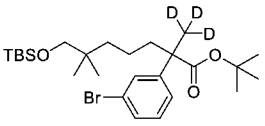
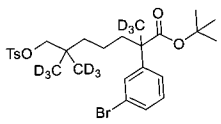
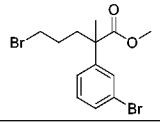
中間物16：2-(3-溴苯基)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯

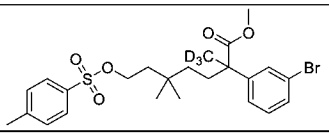
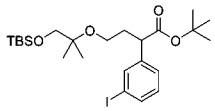
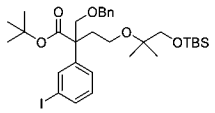
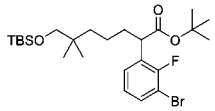
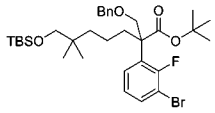
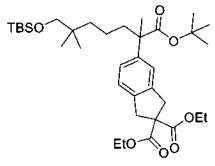
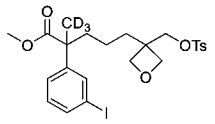
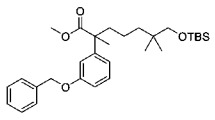
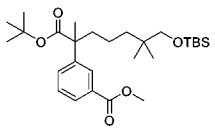
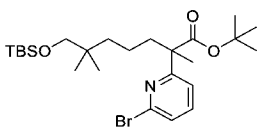


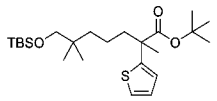
【0266】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(20.5 g，84.3 mmol)在四氫呋喃(103 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M，在THF中，50.6 mL，88.6 mmol)。將反應攪拌1小時，然後在-78°C下滴加三級丁基-(2-碘乙氧基)-二甲基矽烷(24.2 g，84.5 mmol)。將混合物緩慢升溫至室溫，且在氬氣氛圍下攪拌16

小時，用飽和氯化銨(103 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚(1%))純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(27.6 g，82.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm。

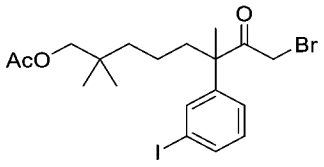
【0267】 基於針對中間物16描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$ 及/或^{1}H NMR
16-1		4-溴-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯	397, 399 *m/z* $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (dd, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)
16-2		2-(3-溴-2-氟苯基)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁腈	394, 396 (M+Na)
16-3		2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯	567.2 $[M+Na]^+$
16-4		8-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,7,7-三甲基辛酸甲酯	533
16-5		2-(3-溴苯基)-2,5,5-三甲基-6-(甲苯磺醯基氧基)己酸三級丁酯	561 $[M+Na]^+$
16-6		2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	516, 518
16-7		2-(3-溴苯基)-2,6-雙(甲基-d3)-6-((甲苯磺醯基氧基)甲基)庚-7,7,7-d3酸三級丁酯	584, 586 $[M+Na]^+$
16-8		5-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯	365

16-9		2-(3-溴苯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯	536, 538 $[M+Na]^+$
16-10		4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	571 $[M+Na]^+$
16-11		2-((苯甲氧基)甲基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	691 $[M+Na]^+$
16-12		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	539, 541 $[M+Na]^+$
16-13		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	659, 661 $[M+Na]^+$
16-14		5-(1-(三級丁氧基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	641 $[M+Na]^+$
16-15		2-(3-碘苯基)-2-(甲基-d3)-5-(3-((甲苯磺醯基氧基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)戊酸甲酯	576
16-16		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	521 $[M+Na]^+$
16-17		3-(1-(三級丁氧基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	515 $[M+Na]^+$
16-18		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514, 516

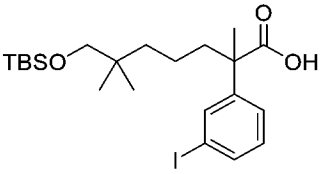
16-19		7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-2-(噻吩-2-基)庚酸三級丁酯	463 [M+Na] $^+$

中間物17：乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯



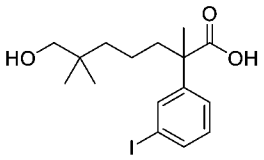
【0268】 將2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸(中間物8B)更換為7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17C，980 mg，2.27 mmol)，使用針對中間物8描述之反應程序製備呈油狀物之標題化合物(960 mg，83%)。MS (ESI): 531, 533 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物17A：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



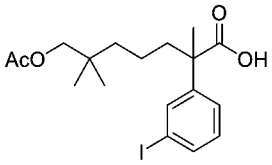
【0269】 向二異丙基醯胺(1.51 g，15 mmol)在四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加正丁基鋰(2.5M在己烷中，6 mL，15 mmol)。在此溫度下將反應攪拌30分鐘，然後添加六甲基磷醯胺(2.68 g，15 mmol)且繼續再攪拌30分鐘。在5分鐘內向此混合物中添加含2-(3-碘苯基)丙酸(1.66 g，6 mmol)之10 mL四氫呋喃。將所得之混合物在-78°C下攪拌30分鐘。然後一次性添加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，5.33 g，15 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。在藉由LC-MS確認起始材料消耗之後，將反應用1 M鹽酸(20 ml)及飽和氯化銨溶液(15 mL)之混合物淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題產物(1.99 g，65%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物17B：7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



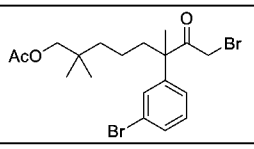
【0270】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17A，4.8 mmol，2.42 g)在四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加1 M四丁基氟化銨(9.6 ml，9.6 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌16小時。在藉由LC-MS確認起始材料消耗之後，將混合物用10 mL 1 M鹽酸酸化且用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取。將合併之有機相用水洗滌、經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(1.03 g，55%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$。

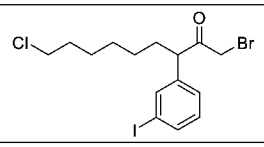
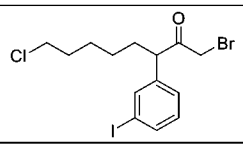
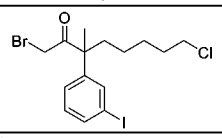
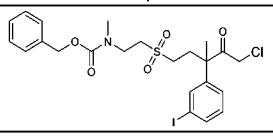
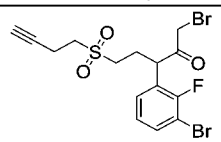
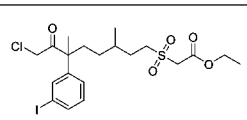
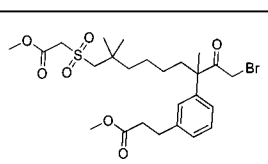
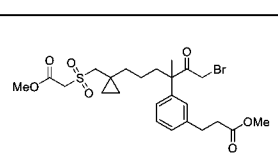
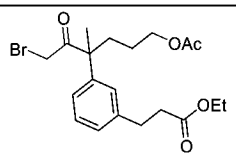
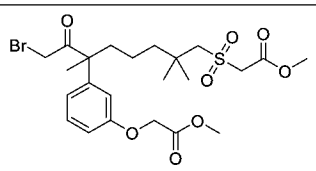
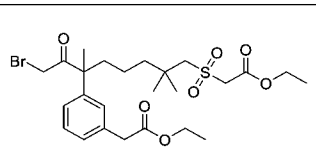
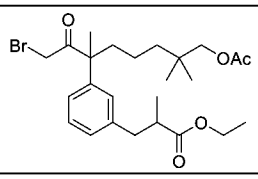
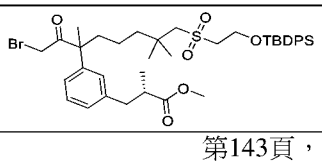
中間物17C：7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸

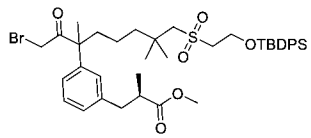
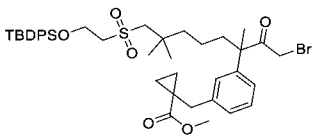
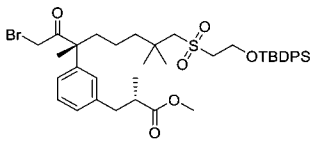


【0271】 向7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17B，2.50 mmol，970 mg)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(12.4 mmol，1.27 g)及甲苯磺酸(42.8 mg，0.25 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物用3 mL水處理且攪拌16小時以水解酸酐，然後用100 mL水稀釋，用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(0.98 g，90%)。MS (ESI): 455 m/z [M+Na]+。

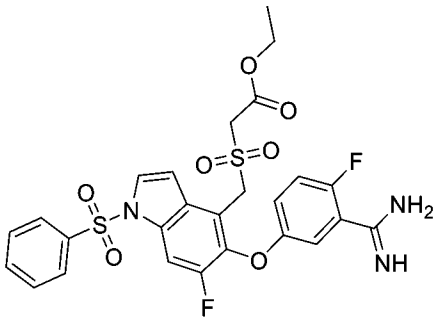
【0272】 基於針對中間物17及/或針對中間物17A至中間物17C描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
17-1		乙酸8-溴-6-(3-溴苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯	485 $[M+Na]^+$

17-2		1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮	457, 459
17-3		1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)辛-2-酮	443, 445
17-4		1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基辛-2-酮	479, 481 [M+Na]+
17-5		(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯	592
17-6		1-溴-3-(3-溴-2-氟苯基)-5-(丁-3-炔-1-基磺醯基)戊-2-酮	455
17-7		2-((8-氯-6-(3-碘苯基)-3,6-二甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯	565, 567 [M+Na]+
17-8		3-(3-(1-溴-9-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,8,8-三甲基-2-側氧基壬-3-基)苯基)丙酸甲酯	561, 563
17-9		3-(3-(1-溴-6-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸甲酯	545, 547
17-10		3-(3-(6-乙醯氧基-1-溴-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸乙酯	427, 429
17-11		2-((8-溴-6-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸甲酯	549, 551
17-12		2-((8-溴-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯	561, 563
17-13		3-(3-(8-乙醯氧基-1-溴-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	497, 499
17-14		(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基	793, 795 [M+Na]+

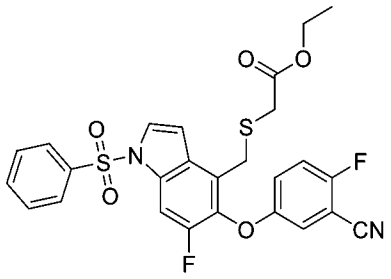
		-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	
17-15		(2R)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	793, 795 $[M+Na]^+$
17-16		1-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	805, 807 $[M+Na]^+$
17-17		(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	793, 795 $[M+Na]^+$

中間物18：2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



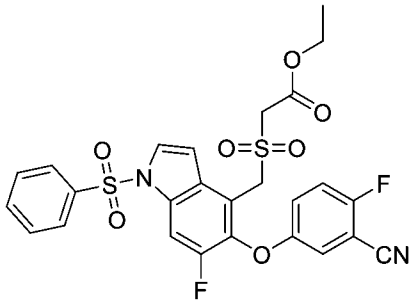
【0273】 將2-(((5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18D，1 g，1.54 mmol)及Pd/C (0.3 g，10%)在乙酸(10 mL)中之混合物在氫氣球下攪拌12小時。將混合物過濾，且將濾餅用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。將合併之濾液用飽和碳酸氫鈉(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(含10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈黃色固體之標題產物(0.7 g，76.9%)。MS (ESI): 592 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物18A：2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)乙酸乙酯



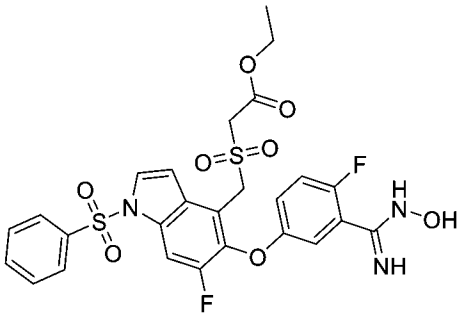
【0274】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，10 g，19.9 mmol)在丙酮(200 mL)中之攪拌溶液中添加2-硫基乙酸乙酯(ethyl 2-sulfanylacetate) (3.10 g，25.8 mmol)、碳酸鉀(5.49 g，39.7 mmol)及碘化鈉(2.38 g，15.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(8 g，87.8%產率)。MS (ESI): 565 *m/z* $[M+23]^+$。

中間物18B：2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



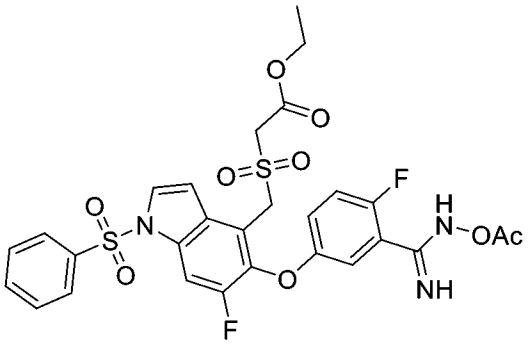
【0275】 向2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)乙酸乙酯(中間物18A，10 g，18.4 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯過氧甲酸(4.86 g，24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅。將分離之有機層用飽和亞硫酸鈉(100 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡黃色固體之標題產物(9 g，85%產率)。MS (ESI): 597 *m/z* $[M+23]^+$。

中間物18C：2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



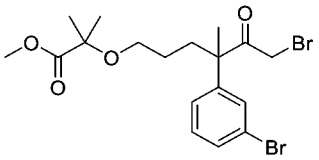
【0276】 向2-(((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18B，3 g，5.22 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.09 g，15.7 mmol)及三乙胺(3.17 g，31.3 mmol)。將混合物在80℃下攪拌4小時，然後濃縮。將殘留物在水(30 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與額外之乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題產物(3 g，粗品)。MS (ESI): 608 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物18D：2-(((5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



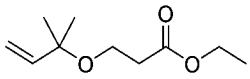
【0277】 向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18C，3 g，4.94 mmol)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(0.76 g，7.41 mmol)。將反應在室溫下攪拌12小時，然後用水(100 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題產物(1 g，31.2%)。MS (ESI): 650 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物19：2-((6-溴-4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯



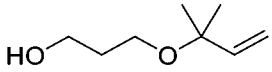
【0278】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物19L，1.6 g，0.0042 mol)在四氫呋喃(40 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶鎓氫溴酸鹽過溴化物(pyridinium hydrobromide perbromide) (1.2 g，0.0037 mol)。將反應在50°C下加熱4小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.6 g，83%)。MS (ESI): 465 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物19A：3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酸乙酯



【0279】 向丙烯酸乙酯(50 g，0.5 mol)及2-甲基丁-3-烯-2-醇(86 g，1 mol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中緩慢添加氫化鈉(2 g，50 mmol，60%在石油中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗產物藉由急速二氧化矽層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(35.4 g，38%)。

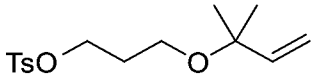
中間物19B：3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙-1-醇



【0280】 向3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酸乙酯(中間物19A，35 g，0.19 mol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(8.56 g，0.23 mol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後冷卻至0°C，小心依次滴加水(10 mL)、15%氫氧化鈉(10 mL)及水(30 ml)淬滅，且攪拌15分鐘。過濾混合物且濃縮濾液。

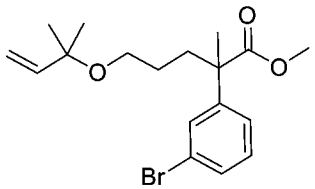
殘留物藉由急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(14 g，52%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.82 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 3.75 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

中間物19C：4-甲基苯磺酸3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酯



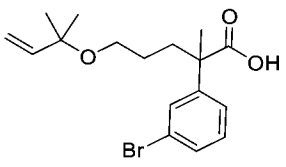
【0281】 向3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙-1-醇(中間物19B，3.5 g，24.3 mmol)在100 mL二氯甲烷中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(297 mg，2.43 mmol)、4-甲基苯磺醯氯(5.55 g，29.1 mmol)及三乙胺(4 mL，29.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用50 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(6 g，82.8%)。MS (ESI): 320 m/z $[M+Na]^+$。

中間物19D：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸甲酯



【0282】 將三級丁基-(2-碘乙氧基)-二甲基-矽烷更換為4-甲基苯磺酸3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙酯(中間物19C，6.14 g，20.6 mmol)，使用針對中間物16描述之反應程序製備標題化合物(5.4 g，71%)。MS (ESI): 391, 393 m/z $[M+Na]^+$。

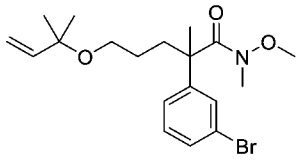
中間物19E：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸



【0283】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸甲酯(中

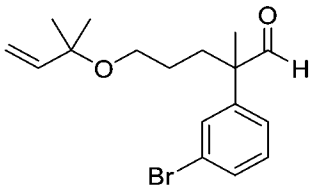
間物19D，20.4 g，55.2 mmol)在60 mL四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(23.2 g，552 mmol)。將反應在50°C下攪拌16小時，然後濃縮。將殘留物溶解在100 mL水中，使用濃鹽酸(40 mL)，然後用1N鹽酸(100 mL)酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(4 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(17 g，86%)。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19F：2-(3-溴苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醯胺



【0284】 在室溫下向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊酸(中間物19E，20.6 g，58 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(17 g，174 mmol)在200 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加HATU (33 g，87 mmol)及三乙胺(2.35 mL，174 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用50 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(21.3 g，92%)。MS (ESI): 420, 422 *m/z* $[M+Na]^+$。

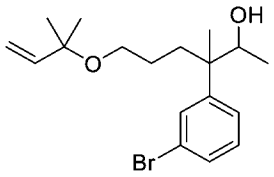
中間物19G：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醛



【0285】 向2-(3-溴苯基)-N-甲氧基-N,2-二甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醯胺(中間物19F，21.3 g，53.5 mmol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(4 g，107 mmol)。將反應在0°C下攪拌2小時。在藉由LCMS分析確認起始材料消耗之後，將反應用200 mL乙醚稀釋，在0°C下用4 mL

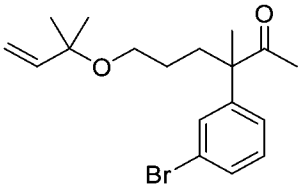
水、4 mL 15%氫氧化鈉溶液及12 mL水小心淬滅。過濾混合物。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 20 mL)洗滌。將合併之濾液乾燥及濃縮。殘留物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15 g，82%)。MS (ESI): 361, 363 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19H：3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-醇



【0286】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)戊醛(中間物19G，1.2 g，3.54 mmol)在10 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加甲基氯化鎂(1.77 mL，5.31 mmol，3 M在四氫呋喃中)。將反應在0°C下攪拌1小時，然後用10 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.07 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50-7.17 (m, 4H), 5.80 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 3.88-3.84 (m,1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.84-1.36 (m,4H), 1.28-1.23 (m, 9H), 1.08-0.94 (m, 3H) ppm。

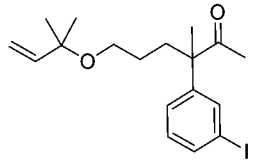
中間物19I：3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮



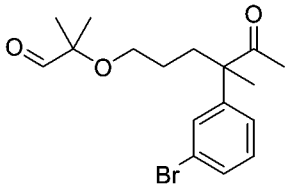
【0287】 向3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-醇(中間物19H，9.8 g，27.6 mmol)在100 mL二甲亞碸中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(23.2 g，82.8 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用200 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，

得到呈黃色油狀物之標題化合物(7.1 g，73%)。MS (ESI): 375, 377 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0288】 基於針對中間物19I描述之程序製備以下中間物。

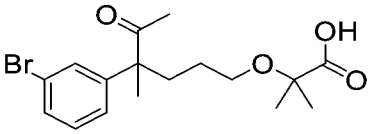
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
19I-1		3-(3-碘苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮	423

中間物19J：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙醛



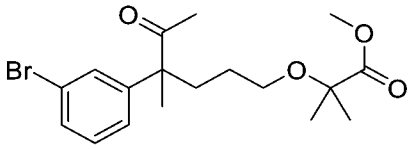
【0289】 向3-(3-溴苯基)-3-甲基-6-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)己-2-酮(中間物19I，5.0 g，0.014 mol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中鼓泡臭氧10分鐘。將反應用亞硫酸二甲酯(4.40 g，0.071 mol)淬滅，升溫至室溫，攪拌16小時且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19K：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸



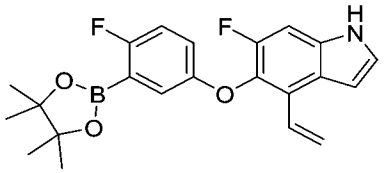
【0290】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙醛(中間物19J，5.0 g，0.014 mol)、磷酸二氫鈉(5.07 g，0.042 mol)在75 mL三級丁醇/四氫呋喃/水(1:1:1)中之攪拌混合物中添加亞氯酸鈉(3.8 g，0.042 mol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC (含0-90%乙腈之水，1% 0.1M碳酸氫銨作為調節劑)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，粗品)。MS (ESI): 393, 395 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物19L：2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸甲酯



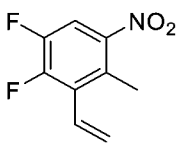
【0291】 向2-((4-(3-溴苯基)-4-甲基-5-側氧基己基)氧基)-2-甲基丙酸(中間物19K，3 g，0.0081 mol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加幾滴二甲基甲醯胺及草醯氯(3.08 g，0.024 mol)。將反應攪拌2小時，然後添加甲醇(50 mL)且再攪拌2小時。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.9 g，93%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物20：6-氟-5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚



【0292】 向5-(3-溴-4-氟-苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20D，10.00 g，28.6 mmol)在1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(10.90 g，42.8 mmol)、乙酸鉀(5.61 g，57.1 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (2.33 g，2.86 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在85°C下攪拌16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.10 g，80%)。MS (ESI): 398 *m/z* $[M+H]^+$。

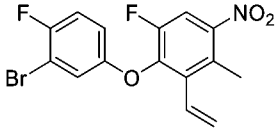
中間物20A：1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯



【0293】 向3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(中間物2A，30.00 g，119 mmol)

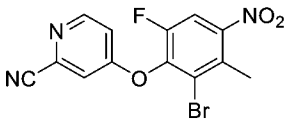
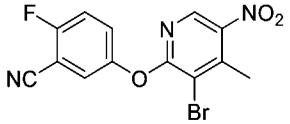
在二噁烷(400 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (9.72 g，11.9 mmol)、碳酸銫(77.6 g，238.0 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(36.70 g，238.0 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在100℃下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到標題化合物(18.50 g，78%)。MS (ESI): 200 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物20B：2-(3-溴-4-氟苯氧基)-1-氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯

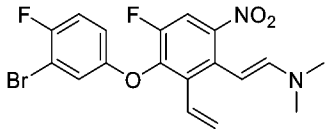


【0294】 向1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基苯(中間物20A，18.50 g，92.9 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加3-溴-4-氟-苯酚(17.70 g，92.9 mmol)及碳酸鉀(25.70 g，186.0 mmol)。將反應在100℃下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(3 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(28.00 g，81%)。MS (ESI): 370 *m/z* $[M+H]^+$。

【0295】 基於針對中間物20B描述之程序製備以下中間物。

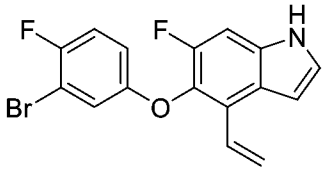
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
20B-1		4-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶甲腈	352, 354 [M+H]；RT 1.88 min。(LC-MS方法4)
20B-2		5-((3-溴-4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)-2-氟苯甲腈	未觀察到質量。RT 1.75 min。(LC-MS方法40)

中間物20C：(E)-2-(3-(3-溴-4-氟苯氧基)-4-氟-6-硝基-2-乙烯基苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺



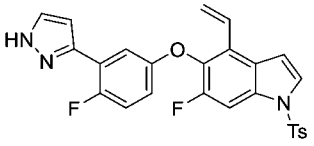
【0296】 在室溫下向2-(3-溴-4-氟-苯氧基)-1-氟-4-甲基-5-硝基-3-乙烯基-苯(中間物20B，28.00 g，75.6 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加N,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(50.2 mL，378 mmol)。將反應在100℃下攪拌16小時。將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將有機溶液用鹽水(300 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(31.0 g，96%)。

中間物20D：5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚



【0297】 向(E)-2-(3-(3-溴-4-氟苯氧基)-4-氟-6-硝基-2-乙烯基苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺(中間物20C，31.00 g，72.9 mmol)在甲苯(150 mL)及乙酸(150 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(40.70 g，729 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌16小時。固體藉由過濾移除且用乙酸乙酯(200 mL)沖洗。將濾液用水(3 x 300 mL)洗滌。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(15.50 g，61%)。MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$。

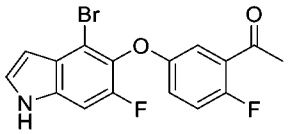
中間物21：6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0298】 在室溫下向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，9.00 g，16.5 mmol)在二噁烷/水(250 mL，4/1 v/v)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.09 g，33 mmol)、碳酸銫(10.80 g，33.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯

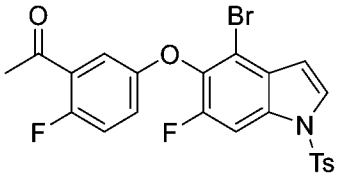
甲烷錯合物(1.35 g，1.65 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在100℃下攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(6.14 g，69%)。MS (ESI): 492 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物21A：1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



【0299】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，6.00 g，17.2 mmol)在132 mL甲苯及四氫呋喃(10:1)中之溶液中添加甲基溴化鎂(3.0 M在乙醚中) (17.2 mL，51.6 mmol)。將混合物加熱至回流且攪拌10分鐘。將反應用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(4.10 g，59%)。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$。

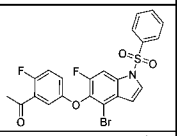
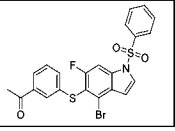
中間物21B :1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



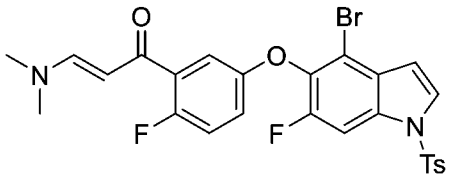
【0300】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21A，12.8 g，35 mmol)在150 mL N,N-二甲基甲醯胺中之攪拌溶液中添加60%氫化鈉(2.10 g，52.4 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時。分批添加甲苯磺醯氯(10.00 g，52.4 mmoL)。將混合物在室溫下攪拌2小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將反應用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。將合併之有機相用水(3 x 150 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經

硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(14.50 g，79%)。MS (ESI): 520, 522 *m/z* $[M+H]^+$。

【0301】 基於針對中間物21B描述之程序製備以下中間物。

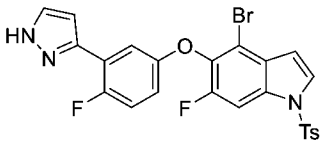
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
21B-1		1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮	506, 508 [M+H]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)
21B-2		1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮	504, 506 [M+H]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)

中間物21C：(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮



【0302】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21B，14.30 g，27.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(13.10 g，110.0 mmol)。將反應在90°C下攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯(600 mL)稀釋，用水(2 x 300 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(15.60 g，粗品)。MS (ESI): 575, 577 *m/z* $[M+H]^+$。

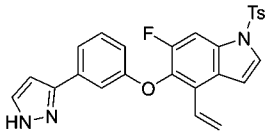
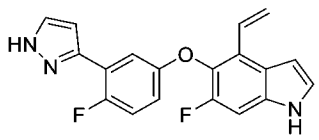
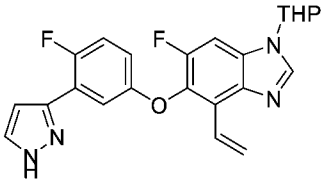
中間物21D：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



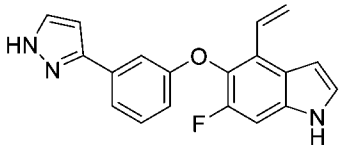
【0303】 向(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(中間物21C，15.60 g，27.1 mmol)在乙醇(250 mL)

及四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加水合肼(5.26 mL，108 mmol)。將反應在50℃下攪拌3小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.65 g，65%)。MS (ESI): 544, 546 *m/z* $[M+H]^+$。

【0304】 基於針對中間物21描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
21-1		5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚	474
21-2		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚	338
21-3		6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑	MS: 423；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (br, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.78 (dt, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 3H) ppm。

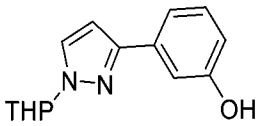
中間物22：6-氟-5-[3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基]-4-乙烯基-1H-吲哚



【0305】 向5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-溴-6-氟-1H-吲哚(中間物22D，1.67 g，4.49 mmol)在二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加乙烯基硼酸頻哪醇酯(1.38 g，8.97 mmol)、碳酸銫(2.92 g，8.97 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.37 g，0.045 mmol)。將混合物在100℃下加熱16

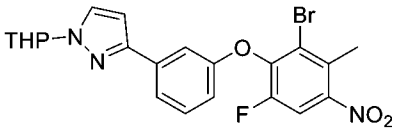
小時，然後冷卻至室溫且用水(100 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(4 x 50 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(4.5 g，82%)。MS (ESI): 320 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物22A：3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯酚



【0306】 在氬氣下向3-溴苯酚(20.00 g，120.0 mmol)在二噁烷(120 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加1-四氫吡喃-2-基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(38.6 g，140.0 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.06 g，5.08 mmol)及磷酸鉀(73.60 g，350.0 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌16小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物進行自動急速層析法，得到標題化合物(25.00 g，83%)。MS (ESI): 267 *m/z* $[M+Na]^+$。

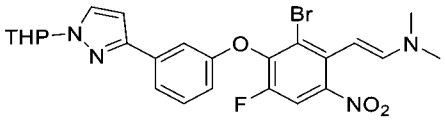
中間物22B：3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑



【0307】 向3-(1-四氫吡喃-2-基吡唑-3-基)苯酚(中間物22A，7.60 g，31.1 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(7.84 g，31.1 mmol)及碳酸鉀(8.6 g，62.2 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時。接著，將反應冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅。將水溶液用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將萃取物用水(3 x 50 mL)及鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法純化，得到標題化合物(34.00 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (dd,

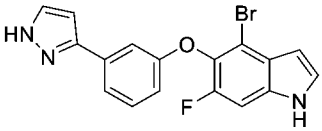
J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.75 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 1.53–1.49 (m, 3H) ppm。

中間物22C：(E)-2-(2-溴-4-氟-6-硝基-3-(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺



【0308】 向3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(中間物22B，5.00 g，10.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6.25 g，52.5 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱15小時。將反應混合物用水稀釋。將水溶液用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯層用水(2 x 100 mL)洗滌，然後用鹽水(100 mL)洗滌，然後經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(5.60 g，100%)。MS (ESI)：未觀察到。

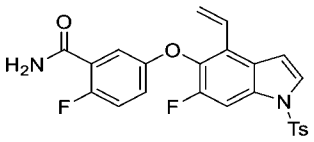
中間物22D：5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-溴-6-氟-1H-吲哚



【0309】 向(E)-2-(2-溴-4-氟-6-硝基-3-(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺(中間物22C，32.00 g，60.2 mmol)在乙酸(150 mL)及甲苯(150 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(5.90 g，0.11 mol)。將反應混合物在100°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。過濾混合物。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 100 mL)洗滌。將濾液中分離之有機層與水層之額外乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法純化，得到標題化合物(4.44 g，16%)。MS (ESI): 372 *m/z* $[M+H]^+$。

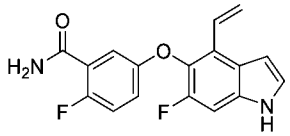
中間物23：2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲醯

胺



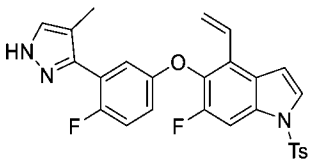
【0310】 向2-氟-5-[(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基]苯甲醯胺(中間物23A，2.70 g，8.59 mmol)在四氫呋喃(96 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(395 mg，10.3 mmol)。在30分鐘之後，分批添加4-甲基苯磺醯氯(2.46 g，12.9 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.30 g，75%)。MS (ESI): 469 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物23A：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲醯胺



【0311】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，3.10 g，10.5 mmol)在乙醇(103 mL)及水(31 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(8.3 g，7.32 mmol)及氫氧化鈉(1.26 g，3.14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用鹽水(100 mL)稀釋。向此溶液中添加1M鹽酸(20 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(2.70 g，74.5%)。MS (ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$。

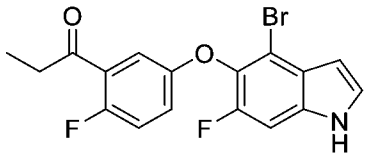
中間物24：6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0312】 在氮氣下向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-

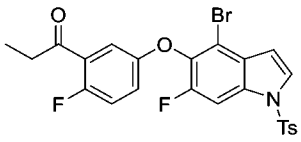
甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物24D，3.1 g，5.55 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5-三甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.17 g，8.33 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (406 mg，0.555 mmol)及碳酸銫(5.43 g，16.7 mmol)。將反應在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(80 mL)稀釋。然後將混合物用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.30 g，82.0%)。MS (ESI): 506 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物24A：1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮



【0313】 在氮氣氛圍下在0℃下向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物2，5.00 g，14.3 mmol)在甲苯(30 mL)及四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加乙基溴化鎂(1M在THF中，43 mL，43 mmol)。然後將混合物在120℃下攪拌30分鐘，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。將水溶液用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.60 g，48%)。MS (ESI): 380, 382 *m/z* $[M+H]^+$。

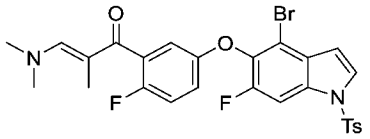
中間物24B :1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮



【0314】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮(中間物24A，4.70 g，12.4 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫化鈉(0.445 g，18.5 mmol)。將反應攪拌1小時。然後添加4-甲基苯磺

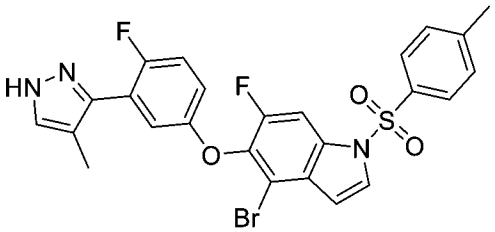
醯氯(3.54 g，18.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(200 mL)淬滅。將所得之固體藉由過濾收集且將濾餅用含15%乙酸乙酯之石油醚洗滌，得到呈黃色固體之粗標題化合物(5.40 g，81.7%)。MS (ESI): 556, 558 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物24C：(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮



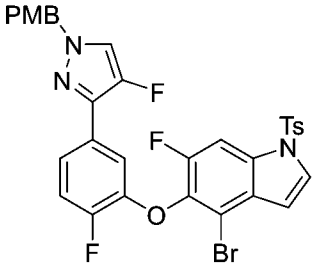
【0315】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)丙-1-酮(中間物24B，4.40 g，8.23 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1.18 g，9.88 mmol)。將反應在90°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。將固體藉由過濾收集，得到呈黃色固體之粗標題化合物(4.75 g，97.9%)。MS (ESI): 589, 590 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物24D：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



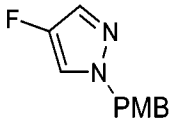
【0316】 向(E)-1-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(二甲基胺基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮(中間物24C，4.75 g，8.06 mmol)在乙醇(25 mL)及四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.60 mL，32.2 mmol)。然後將反應混合物在50°C下攪拌2小時，冷卻至室溫且用水(80 mL)淬滅。然後將此溶液用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.1 g，68.9%)。MS (ESI): 558, 560 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物25：4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



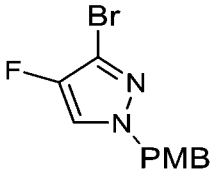
【0317】 向4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚(中間物25E，1.90 g，3.42 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，205 mg，5.12 mmol)。在30分鐘之後，分批添加4-甲基苯磺醯氯(905 mg，4.75 mmol)。將反應再攪拌2小時，然後倒入冰水(80 mL)中。將混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.80 g，73%)。MS (ESI) 682, 684 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物25A：4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑



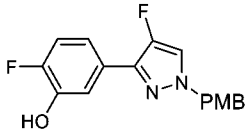
【0318】 向4-氟吡唑(4.00 g，46.5 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，2.79 g，69.7 mmol)。在10分鐘之後，在0°C下分批添加對甲氧基氯化苄基(8.68 g，55.8 mmol)。使反應升溫至室溫且攪拌隔夜，然後用水(200 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(4.50 g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*6) δ 7.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.80 (s, 1H) ppm。

中間物25B：3-溴-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑



【0319】 向4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25A，4.42 g，21.4 mmol)在四氫呋喃(90 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中緩慢添加*正*丁基鋰溶液(2.5 M，12.8 mL，32.2 mmol)。將反應攪拌20分鐘，同時將溫度保持在-65℃以下。添加1,2-二溴-四氯乙烷(8.38 g，25.7 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之溶液。將所得之溶液再攪拌2小時。將反應用水(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.20 g，52.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.78 (s, 1H) ppm。

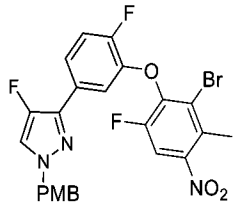
中間物25C：2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯酚



【0320】 向3-溴-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25B，3.11 g，8.50 mmol)在1,4-二噁烷(45.00 ml)及水(15.00 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚(2.12 g，8.92 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (311 mg，0.424 mmol)及碳酸鈉(1.80 g，17.0 mmol)。然後將反應混合物在氬氣下在120℃下加熱16小時。將混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝3 / 1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.01 g，58.3%)。MS (ESI) 317 *m/z* $[M+H]^+$。

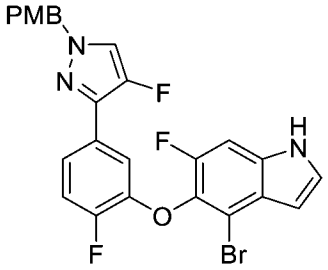
中間物25D :3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-4-氟苯基)-4-氟-1-(4-甲氧

基苄基)-1H-吡唑



【0321】 向2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯酚(中間物25C，1.5 g，4.98 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(15.0 mL)中之溶液中添加3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(1.25 g，4.98 mmol)及碳酸銫(3.09 g，4.74 mmol)，然後將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用水(80 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 4 /1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.00 g，77%)。MS (ESI) 548 *m/z* $[M+H]^+$。

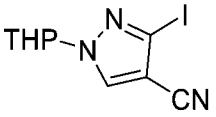
中間物25E：4-溴-6-氟-5-(2-氟-5-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚



【0322】 向3-(3-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-4-氟苯基)-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑(中間物25D，2.30 g，4.19 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(5.00 g，41.9 mmol)。將反應在120°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，倒入冰水(100 mL)中，然後用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之中間物(E)-2-[2-溴-4-氟-3-[2-氟-5-[4-氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]苯氧基]-6-硝基-苯基]-N,N-二甲基-乙烯胺 (2.3 g，90%)。將上文獲得之中間物(2.30 g，3.20 mmol)溶解在甲苯(18 mL)中。向此溶液中添加鐵

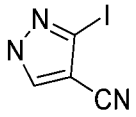
粉(1.79 g，32.8 mmol)及乙酸(3.84 g，64.0 mmol)。將混合物在氬氣氛圍下在100℃下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫，倒入冰水中。將pH用碳酸鈉水溶液調節至8，然後過濾。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 100 mL)洗滌。將合併之濾液用水(2 x 200 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由矽膠管柱層析法(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.90 g，92%)。MS (ESI) 528, 530 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物26：3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



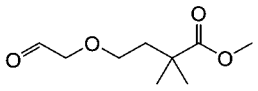
【0323】 向3-碘-1H-吡唑-4-甲腈(中間物26A，12.00 g，54.8 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(15 mL，164 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(472 mg，2.74 mmol)。將反應在60℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將混合物用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12.20 g，74%)。MS (ESI): 304 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物26A：3-碘-1H-吡唑-4-甲腈



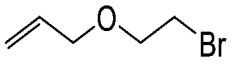
【0324】 向3-胺基-1H-吡唑-4-甲腈(10.00 g，92.5 mmol)在MeCN (100 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加亞硝酸三級丁酯(15.4 mL，130 mmol)及二碘甲烷(10.4 mL，130 mmol)。將反應在70℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將有機溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(12.00 g，59%)。MS (ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物27：2,2-二甲基-4-(2-側氧基乙氧基)丁酸甲酯



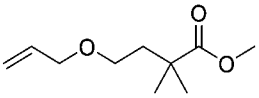
【0325】 向4-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丁酸甲酯(中間物27C，12.8 g，58.1 mmol)在丙酮(300 mL)及水(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加高碘酸鈉(37.3 g，174 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之粗標題化合物(8.90 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.69 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H) ppm。

中間物27A：3-(2-溴乙氧基)丙-1-烯



【0326】 向2-烯丙氧基乙醇(10 g，97.9 mmol)在吡啶(1.7 mL，21.5 mmol)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三溴化磷(3.7 mL，39.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將白色沉澱過濾。將濾液用甲基三級丁基醚(300 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。然後將有機溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動矽膠急速層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.35 g，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88 (dt, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.32 -5.12 (m, 2H), 4.02 -3.96 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 2H) ppm。

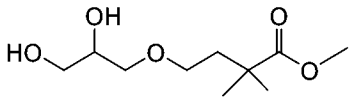
中間物27B：4-(烯丙氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯



【0327】 向2-甲基丙酸甲酯(10.9 g，106 mmol，1.3 eq.)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中緩慢添加二異丙基醯胺鋰(53.1 mL，106 mmol，1.3 eq.)。將反應在-20°C下攪拌2小時，然後在-78°C下添加3-(2-溴乙氧基)丙-1-烯(中間物27A，14.2 g，8.17 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應用飽和

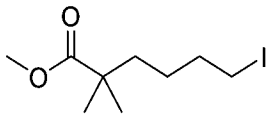
氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(12.00 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (2H, m), 3.56 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H) ppm。

中間物27C：4-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丁酸甲酯



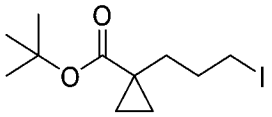
【0328】 向4-烯丙氧基-2,2-二甲基-丁酸甲酯(中間物27B，12.00 g，58 mmol)在丙酮(400 mL)中之攪拌溶液中添加含N-甲基嗎啉N-氧化物(15.7 mL，75.4 mmol)及四氧化鋨(147 mg，0.58 mmol)之74 mL水。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(8.3 g，58%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 3.81 -3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 - 3.39 (m, 5H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.28 - 2.26 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm。

中間物28：6-碘-2,2-二甲基己酸甲酯

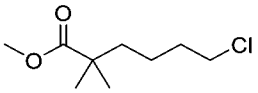


【0329】 向6-氯-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物28A，16.00 g，0.083 mol)在丙酮(200 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(31.10 g，0.208 mol)。將反應在氮氣下回流16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物過濾。將濾液濃縮。將粗殘留物溶解在乙酸乙酯(1000 mL)中，用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速矽膠層析法(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(20.00 g，85%)。MS (ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$。

【0330】 基於針對中間物28描述之程序製備以下中間物。

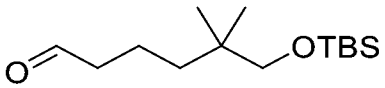
中間物編號	結構	名稱	^{1}H NMR
28-1		1-(3-碘丙基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H) ppm

中間物28A：6-氯-2,2-二甲基-己酸甲酯



【0331】 向2-甲基丙酸甲酯(10.30 g，101 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(50.4 mL，101 mmol)。在-78°C下攪拌1小時之後，添加1-氯-4-碘-丁烷(20.00 g，91.5 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後使升溫至室溫且再攪拌16小時。將反應用1M鹽酸(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速矽膠層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(16.00 g，82.9%)。MS (ESI): 193 *m/z* $[M+H]^+$。

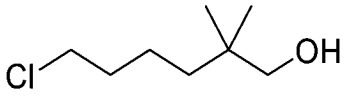
中間物29：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己醛



【0332】 向草醯氯(14.7 mL，174.0 mmol)在二氯甲烷(600 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加含二甲亞碸(24.7 mL，347.0 mmol)之50 mL二氯甲烷。在攪拌15分鐘之後，在-78°C下滴加6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己-1-醇(中間物29E，22.60 g，86.8 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之溶液。將溶液在-78°C下再攪拌30分鐘。接著，添加三乙胺(72.6 mL，521 mmol)。將混合物在30分鐘內升溫至0°C，然後用水(500 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油

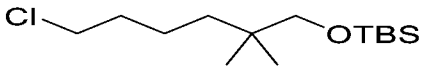
狀物之標題化合物(22.00 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.22 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 6H), 0.00 (s, 6H)。

中間物29A：6-氯-2,2-二甲基己-1-醇



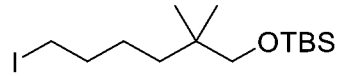
【0333】 在30分鐘內向6-氯-2,2-二甲基-己酸甲酯(中間物28A，24.00 g，125 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加氫化鋁鋰(7.09 g，187 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌3小時，然後用7 mL水淬滅，升溫至0°C，然後添加7 mL 15%氫氧化鈉，且最後添加21 mL水。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(18.00 g，87.8%)。H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.4-1.39 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.86 (s, 6H) ppm。

中間物29B：三級丁基-(6-氯-2,2-二甲基-己氧基)-二甲基-矽烷



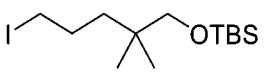
【0334】 向6-氯-2,2-二甲基己-1-醇(中間物29A，18.00 g，109 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(19.80 g，131 mmol)及咪唑(14.9 g，219 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(27.00 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.76–1.68 (m, 2H), 1.35 (dt, *J* = 10.7, 7.9 Hz, 2H), 1.23–1.18 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H), -0.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。

中間物29C：三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷

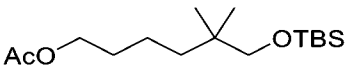


【0335】 在室溫下向三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷(中間物29B，27.00 g，96.8 mmol)在丙酮(300 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(43.50 g，290 mmol)。將混合物在60°C下攪拌16小時。蒸發溶劑。將殘留物溶解在乙酸乙酯(500 mL)中，用水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(32.00 g，89.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.25–3.13 (m, 4H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.39–1.27 (m, 2H), 1.23–1.16 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (s, 6H), -0.01 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0336】 基於針對中間物29C描述之程序製備以下中間物。

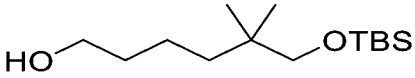
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
29C-1		三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷	357

中間物29D：乙酸6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己酯



【0337】 向三級丁基((6-碘-2,2-二甲基己基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C，35.00 g，94.5 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(27.80 g，283.0 mmol)及18-冠醚-6 (25.00 g，94.5 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在100°C下攪拌16小時。將反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(2 x 500 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(28.00 g，97.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.30 – 1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.80 (s, 6H), 0.00 (s, 6H) ppm。

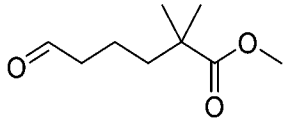
中間物29E：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己-1-醇



【0338】 向乙酸6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己酯(中間物29D，28.00 g，92.6 mmol)在甲醇(250 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(25.60 g，

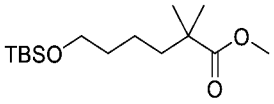
185 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(22.60 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 2H), 3.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.57–1.47 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.82 – 0.79 (m, 6H), 0.00 (s, 6H) ppm。

中間物30：2,2-二甲基-6-側氧基己酸甲酯



【0339】 向6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物30B，20.00 g，115 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎓(pyridinium chlorochromate)及矽膠之混合物(1:1，49.5 g)。將反應在室溫下攪拌3小時。移除溶劑。將殘留物用石油醚(100 mL)稀釋且將溶液通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，獲得呈無色油狀物之標題化合物(17.30 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.08 (m, 6H) ppm。

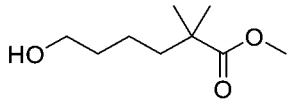
中間物30A：6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基己酸甲酯



【0340】 在15分鐘內向2-甲基丙酸甲酯(17.20 g，168.0 mmol)在四氫呋喃(180 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加含二異丙基醯胺鋰之四氫呋喃(2.0 M，93 mL，183 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，使升溫至室溫持續1小時，然後重新冷卻至-78°C。在-78°C下向溶液中滴加三級丁基(4-碘丁氧基)二甲基矽烷(48.00 g，153 mmol)。在添加之後，使反應升溫至室溫且攪拌隔夜。移除溶劑。將殘留物在飽和氯化銨(100 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無

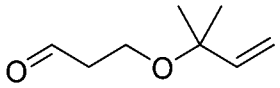
色油狀物之標題化合物(43.60 g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm。

中間物30B：6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯



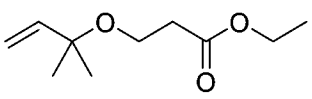
【0341】 向6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物30A，32.50 g，113 mmol)在四氫呋喃(100 ml)中之攪拌溶液中添加3M鹽酸(188 mL，563 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(17.90 g，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.07 (s, 6H) ppm。

中間物31：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙醛



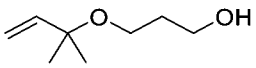
【0342】 向3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇(中間物31B，5.95 g，41.3 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氯鉻酸吡啶鎓(17.80 g，82.5 mmol)及矽膠(17.8 g)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後過濾。將濾餅用二氯甲烷沖洗。將濾液濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.59 g，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 6.8, 0.8Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2 H), 1.27 (s, 6H) ppm。

中間物31A：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙酸乙酯



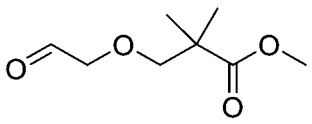
【0343】 向丙烯酸乙酯(50.00 g，0.5 mol)及2-甲基丁-3-烯-2-醇(86.00 g，1.0 mol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中緩慢添加氫化鈉(2.00 g，50.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液(200 mL)淬滅。然後將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(35.40 g，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.79 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 4.14 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* =6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* =6.8 Hz, 2H), 1.28-1.24 (m, 9H) ppm。

中間物31B：3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇



【0344】 向3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙酸乙酯(中間物31A，35.00 g，0.19 mol)在100 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(8.56 g，0.23 mol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後通過滴加水(10 mL)、然後15%氫氧化鈉(10 mL)及水(30 ml)在0°C下小心淬滅。將所得之混合物過濾。將濾液濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(14.00 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 3.75 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.28 (s, 6H) ppm。

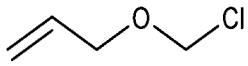
中間物32：2,2-二甲基-3-(2-側氧基乙氧基)丙酸甲酯



【0345】 向3-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯(中間物32C，25.00 g，109 mmol)在丙酮(500 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(70.00

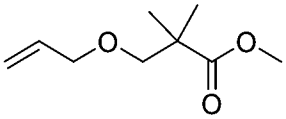
g，327 mmol)。將反應在室溫下攪拌5小時，用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 1 L)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(含10-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(14.80 g，70.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 4.05 (s, 2H,), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.23 (s, 6H) ppm。

中間物32A：3-(氯甲氧基)丙-1-烯



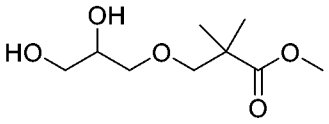
【0346】 在室溫下向丙-2-烯-1-醇(40 g，689 mmol)及多聚甲醛(27.2 g，897 mmol)在二氯甲烷(600 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基氯矽烷(150.0 g，1.38 mol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，用氯化鈣乾燥，然後*真空*濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(48.00 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88-5.78 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.32-5.21 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H) ppm。

中間物32B：3-烯丙氧基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



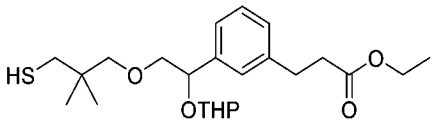
【0347】 向2-甲基丙酸甲酯(59.3 mL，517 mmol)在乾燥四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，259 mL，517 mmol)。將反應攪拌1小時，然後添加3-(氯甲氧基)丙-1-烯(中間物32A，53 g，398 mmol)在乾燥四氫呋喃(50 mL)中之溶液且在-78℃下攪拌1小時。將混合物升溫至室溫且再攪拌16小時，用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(300 g矽膠管柱，含0-18%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(38.60 g，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89-5.82 (m, 1H), 5.27-5.14 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm。

中間物32C：3-(2,3-二羥基丙氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【0348】 向3-烯丙氧基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(中間物32B，38.60 g，202 mmol)在丙酮(900 mL)中之攪拌溶液中添加含N-甲基嗎啉N-氧化物(67.2 mL，323 mmol)及四氧化鋨(513 mg，2.02 mmol)之1.6 mL水。將反應在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解在乙酸乙酯(1 L)中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動急速層析法(含10-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(25.00 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.45 (m, 7H), 2.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.20 (s, 6H) ppm。

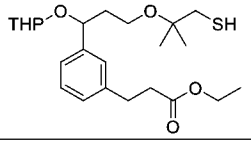
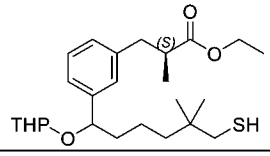
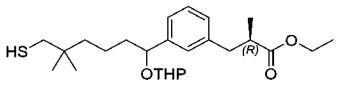
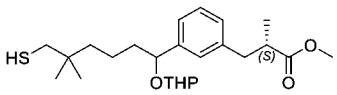
中間物33：3-(3-(2-(3-巰基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



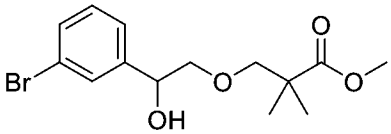
【0349】 在N_2下在室溫下向3-(3-(2-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33F，6.30 g，13.2 mmol)在乾燥乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(1.08 g，15.9 mmol)。在攪拌1小時之後，將反應在氮氣下用水(300 mL)淬滅。將混合物在氮氣下用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷溶液用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，得到呈油狀物之粗標題化合物(5.30 g，89%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0350】 基於針對中間物33描述之程序及/或針對33A至33F之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

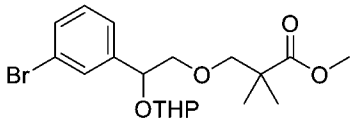
33-1		3-(3-(3-((1-巰基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	447 $[M+Na]^+$
33-2		(2S)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	459 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)
33-3		(2R)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	459 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)
33-4		(2S)-3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	445 $[M+Na]^+$ (非鏡像異構物之混合物)

中間物33A：3-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0351】 向1-溴-3-碘-苯(26.00 g，91.8 mmol)在乾燥四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-40°C)之溶液中滴加異丙基氯化鎂(2 M在THF中，45.6 mL)。將反應在-40°C下攪拌1小時。然後將2,2-二甲基-3-(2-側氧基乙氧基)丙酸甲酯(中間物32，14.8 g，76.5 mmol)在20 mL四氫呋喃中之溶液滴加到上述溶液中。使混合物升溫至0°C，攪拌1.5小時，然後用飽和氯化銨水溶液(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(16.10 g，55.3%)。MS (ESI): 353 *m/z* $[M+Na]^+$。

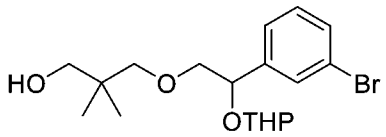
中間物33B：3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0352】 向3-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物33A，16.10 g，44.2 mmol)在二氯甲烷(250 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基苯磺酸(381 mg，2.21 mmol)，然後添加3,4-二氫-2H-吡喃(7.44 g，88.5 mmol)。將反應在

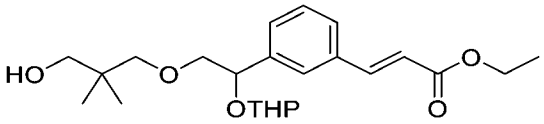
室溫下攪拌16小時，然後用水(150 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-8%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15.30 g，82%)。MS (ESI): 437 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物33C：3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇



【0353】 在氮氣下向3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物33B，15.30 g，36.1 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加氫化鋁鋰(1.37 g，36.1 mmol)。將反應升溫至室溫且攪拌2小時。然後將混合物在0°C下用10 mL水，然後15%氫氧化鈉及30 mL水小心淬滅。將混合物過濾且濃縮濾液。殘留物進行自動急速層析法(含0-20%乙酸乙酯之石油醚)，得到呈無色油狀物之標題化合物(12.20 g，82.9%)。MS (ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

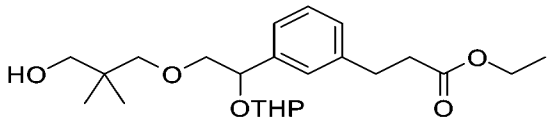
中間物33D：(E)-3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙烯酸乙酯



【0354】 向3-(2-(3-溴苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇(中間物33C，3.20 g，7.68 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮(30 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三*鄰*甲苯基膦(702 mg，2.31 mmol)、丙烯酸乙酯(4.18 mL，38.4 mmol)、三乙胺(5.4 mL，38.4 mmol)及最後乙酸鈀(II) (173 mg，0.768 mmol)。將反應混合物在密封管中在氬氣下在120°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫

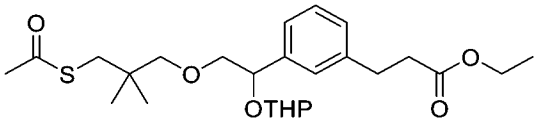
酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法(含1-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(2.60 g，81%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物33E：3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



【0355】 向(E)-3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物33D，7.90 g，19.0 mmol)在乙醇(120 mL) 中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(Raney-Ni) (3.00 g)。將懸浮液在氫氣球下在室溫下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(7.30 g，91%)。MS (ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$。

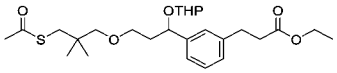
中間物33F：3-(3-(2-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯



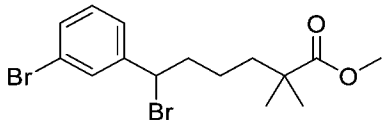
【0356】 向三苯基膦(13.80 g，52.5 mmol)在四氫呋喃(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(10.60 g，52.5 mmol)。在攪拌1小時之後，滴加含3-(3-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33E，7.30 g，17.5 mmol)及硫乙酸(4.00 g，52.5 mmol)之四氫呋喃(50 mL)。將混合物在室溫下攪拌5小時。將溶劑在真空下移除。將殘留物溶解在含15%乙酸乙酯之石油醚中。將不溶性材料藉由過濾移除。將濾液濃縮，然後藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(6.80 g，77%)。MS (ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0357】 基於針對中間物33F描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

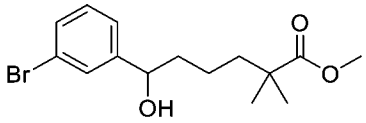
33F-1		3-(3-(3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	503 [M+Na]+

中間物34：6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己酸甲酯



【0358】 向6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯(中間物34A，3.5 g，10.6 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(8.40 g，32.0 mmol)及三苯基膦(5.7 g，21.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時。將混合物*真空*濃縮，得到粗殘留物，將其再溶解在乙酸乙酯(3 x 30 mL)中。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且*真空*濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析法(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.80 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.8 Hz & 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm。

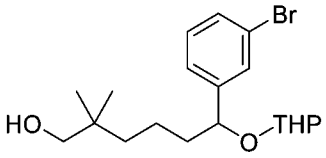
中間物34A：6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己酸甲酯



【0359】 在15分鐘內向1,3-二溴苯(19.50 g，82.7 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加含正丁基鋰之THF/正庚烷/乙苯(2.5 M，32.5 mL，82.7 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加2,2-二甲基-6-側氧基己酸甲酯(中間物30，13 g，75.5 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液。將反應升溫至室溫且攪拌1小時，然後用水(60 mL)淬滅且濃縮至乾。將殘留物溶於乙酸乙酯(60 mL)中。將溶液用鹽水(2 x 60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈

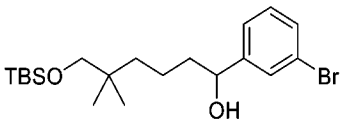
油狀物之標題化合物(8.00 g，32.2%)。MS (ESI): 311, 313 *m/z* $[M-H_2O]^+$。

中間物35：6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己-1-醇



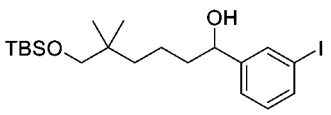
【0360】 向((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(中間物35B，24.00 g，48.0 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(144 mL，144 mmol，1M在THF中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用水(300 mL)淬滅且濃縮。將粗殘留物溶解在乙酸乙酯(300 mL)中，用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12.00 g，65%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物35A：1-(3-溴苯基)-6-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-5,5-二甲基-己-1-醇

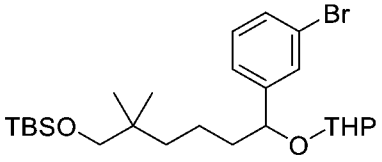


【0361】 在15分鐘內向1,3-二溴苯(24.10 g，102.0 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加*正*丁基鋰(2.5 M在己烷中，40.9 mL，102 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時，然後滴加6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基己醛(中間物29，20.00 g，48.1 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液進行處理。將反應升溫至室溫且再攪拌一小時，然後用水(500 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(20.00 g，56.6%)。MS (ESI): 397, 399 *m/z* $[M-H_2O+H]^+$。

【0362】 基於針對中間物35A描述之程序製備以下中間物。

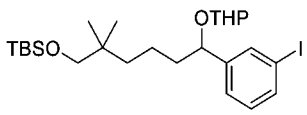
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
35A-1		6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘苯基)-5,5-二甲基己-1-醇	485.0 $[M+Na]^+$

中間物35B：((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷

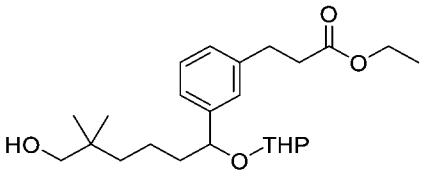


【0363】 向1-(3-溴苯基)-6-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-5,5-二甲基-己-1-醇(中間物35A，20.00 g，48.1 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(5.00 g，60.2 mmol)及對甲苯磺酸(332 mg，1.93 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌1小時，然後用二氯甲烷(200 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(24.00 g，99%)。MS (ESI): 521, 523 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0364】 基於針對中間物35B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
35B-1		三級丁基((6-(3-碘苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)二甲基矽烷	569 $[M+Na]^+$

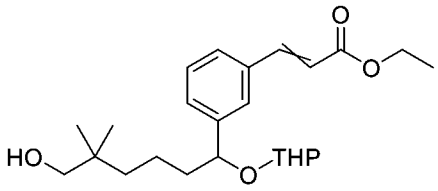
中間物36：3-[3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-四氫吡喃-2-基氧基-己基)苯基]丙酸乙酯



【0365】 向3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物36A，4.00 g，9.89 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.5 g)。將反應在氫氣下在室溫下攪拌3小時。過濾混合物。將濾液濃

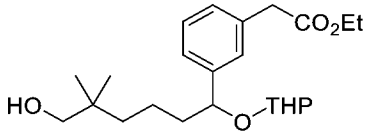
縮，得到粗標題化合物(8.00 g，89%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物36A：3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙烯酸乙酯



【0366】 向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-四氫吡喃-2-基氧基-己-1-醇(中間物35，15.00 g，38.9 mmol)、丙烯酸乙酯(7.79 g，77.9 mmol)及三乙胺(27.1 mL，195 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(4.74 g，15.6 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (1.31 g，5.84 mmol)。將反應在120℃下攪拌16小時。然後將混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(3 x 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(8.90 g，50%)。MS (ESI): 427 *m/z* $[M+H]^+$。

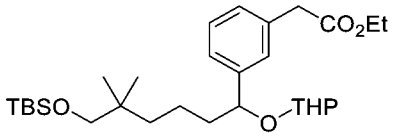
中間物37：2-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯



【0367】 向2-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯(中間物37A，3.50 g，11.8 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(35.5 mL，35.5 mmol，1M在THF中)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將反應用水(100 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且*真空*濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%

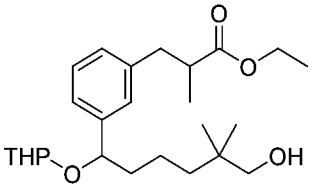
乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.50 g，75%)。MS (ESI): 415 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物37A：2-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)乙酸乙酯



【0368】 在氮氣下向((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(中間物35B) (10.00 g，20.0 mmol)在均三甲苯(120 mL)中之攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(5.11 g，30 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(146 mg，0.4 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(748 mg，1.2 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(245 mg，2.0 mmol)。將混合物在140°C下攪拌12小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(6.00 g，59%)。MS (ESI): 529 *m/z* $[M+H]^+$。

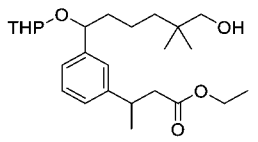
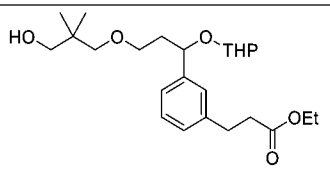
中間物38：3-[3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-四氫吡喃-2-基氧基-己基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



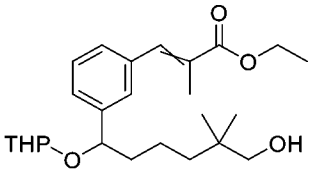
【0369】 向3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物38A，31.50 g，75.3 mmol)在乙醇(300 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(1 g)。將反應在室溫下在氫氣下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(300 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(30.00 g，94.8%)。MS (ESI): 443 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0370】 基於針對中間物38描述之程序及/或 針對38A之程序製備以下中

間物。

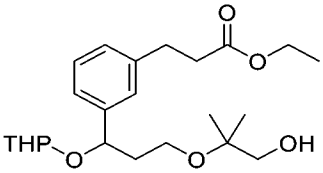
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
38-1		3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丁酸乙酯	443 $[M+Na]^+$
38-2		3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	445 $[M+Na]^+$

中間物38A：3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【0371】 向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己-1-醇(中間物35，40 g，104 mmol)、甲基丙烯酸乙酯(23.7 g，208 mmol)及三乙胺(43.4 mL，311 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(9.48 g，31.1 mmol)，然後添加乙酸鈀(II) (2.33 g，10.4 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在120°C下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(31.50 g，73%)。MS (ESI): 441 *m/z* $[M+Na]^+$。

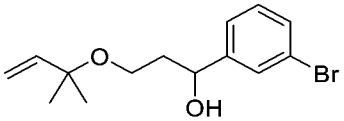
中間物39：3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯



【0372】 向(E)-3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-

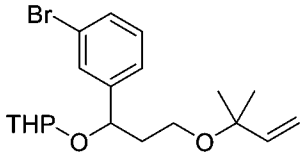
基)氧基)丙基)苯基)丙烯酸乙酯(中間物39E，9.10 g，22.4 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(2.0 g)。將反應混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(100 mL)洗滌。然後將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(8.2 0 g，92%)。MS (ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39A：1-(3-溴苯基)-3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇



【0373】 向1-溴-3-碘-苯(6.50 g，23.0 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加異丙基氯化鎂-氯化鋰錯合物(1.3M在THF中，17.7 mL，23 mmol)。在此溫度下攪拌1小時之後，將反應混合物用3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙醛(中間物31，3.27 g，23 mmol)溶液處理。將反應升溫至室溫且攪拌1小時，然後用水(100 mL)淬滅且濃縮至乾。將殘留物溶解在乙酸乙酯(200 mL)中，用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.90 g，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz,1H), 5.82 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 14.2, 3.2 Hz, 2H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.92 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.3 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm。

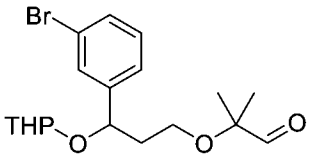
中間物39B：2-(1-(3-溴苯基)-3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙氧基)四氫-2H-吡喃



【0374】 向1-(3-溴苯基)-3-(1,1-二甲基烯丙氧基)丙-1-醇(中間物39A，21.00 g，70.2 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(8 mL，87.7 mmol)及對甲苯磺酸(483 mg，2.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小

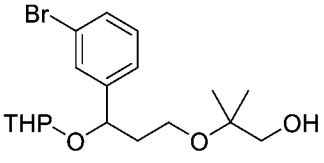
時，然後用水(300 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(21.00 g，78.1%)。MS (ESI): 405, 407 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39C：2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙醛



【0375】 向2-(1-(3-溴苯基)-3-((2-甲基丁-3-烯-2-基)氧基)丙氧基)四氫-2H-吡喃(中間物39B) (20.00 g，52.2 mmol)在四氫呋喃(400 mL)及水(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加二水合銥酸鉀(VI) (961 mg，2.61 mmol)及2,6-二甲基吡啶(6.08 mL，5.59 mmol)。將混合物在0°C下攪拌10分鐘，然後用高碘酸鈉(55.8 g，261.0 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(13.00 g，64.7%)。MS (ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$。

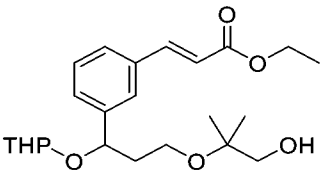
中間物39D：2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙-1-醇



【0376】 向2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙醛(中間物39C，13.00 g，33.7 mmol)在甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(1.28 g，33.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用水(200 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 200 mL)洗

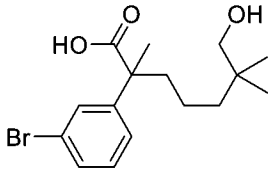
滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(12.00 g，粗品)。MS (ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物39E：(E)-3-(3-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙烯酸乙酯



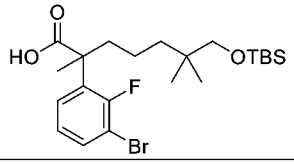
【0377】 向2-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2-甲基丙-1-醇(中間物39D，12.00 g，31.0 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中依次添加丙烯酸乙酯(10.1 mL，92.9 mmol)、三乙胺(13.0 mL，92.9 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(2.83 g，9.29 mmol)及乙酸鈀(II) (696 mg，3.1 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在120℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.10 g，72%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物40：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸

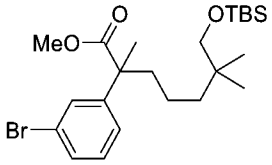


【0378】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯(中間物40B，10.0 g，28.0 mmol)在3:1四氫呋喃/甲醇(320 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(84 mL，84 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後藉由LCMS進行分析且發現反應完全。在添加1.0 M鹽酸進行酸化(酸化至大約pH 4，藉由石蕊試紙)之後，將混合物用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取。將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈無色油狀物之粗標題化合物(8.80 g，92%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 365 *m/z* $[M+Na]^+$。

【0379】 基於針對中間物40及/或 針對中間物40A及中間物40B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
40-1		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸	475, 477 *m/z* $[M+H]^+$；RT：3.03 min。(LC-MS方法39)

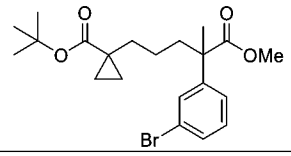
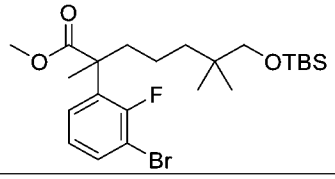
中間物40A：2-(3-溴苯基)-5-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基戊酸甲酯



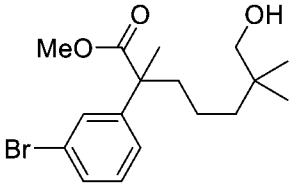
【0380】 在20分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(10.0 g，41.1 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-65℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(24.7 mL，49.4 mmol)。將混合物在-65℃下保持一小時，然後在20分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，17.6 g，49.4 mmol)。然後使反應升溫至室溫且再攪拌兩小時。在此之後，將反應藉由緩慢添加氯化銨水溶液(100 mL)淬滅。將雙相混合物用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取並且將合併之有機層用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(13.3 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.45 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.03-1.78 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.27-1.09 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.78 (s, 6H), 0.02 (s, 6H) ppm。

【0381】 基於針對中間物40A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

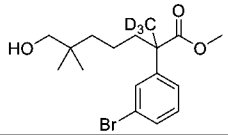
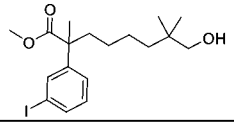
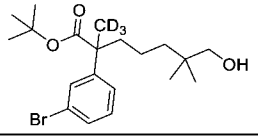
40A-1		1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯	447, 449 *m/z* $[M+Na]^+$
40A-2		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	489, 491 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.93 min。(LC-MS方法38)

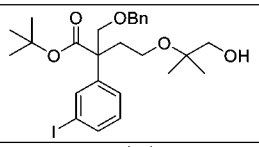
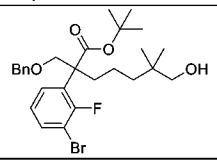
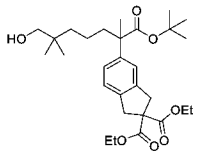
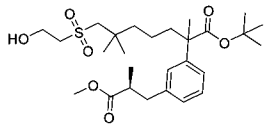
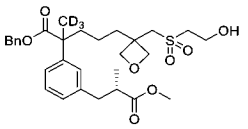
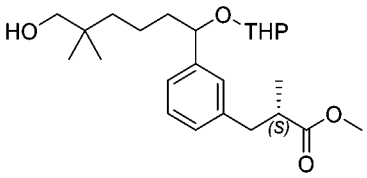
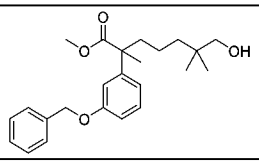
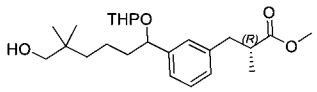
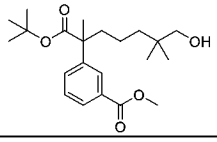
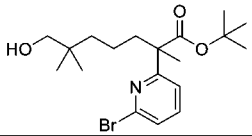
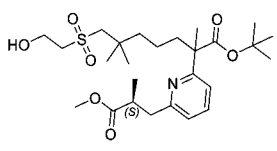
中間物40B：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯

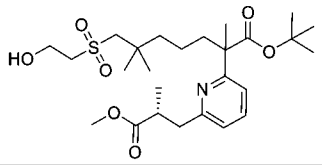


【0382】 向2-(3-溴苯基)-5-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物40A，16.1 g，34.1 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(102 mL，102 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。將所得之膠狀固體在乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(80 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用2.0 N鹽酸(1 x 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(220 g矽膠管柱，含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(11.2 g，92%)。MS (ESI): 339 m/z [M-OH-]+。

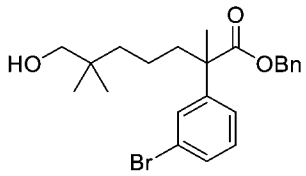
【0383】 基於針對中間物40B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
40B-1		2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	384, 382 $[M+Na]^+$
40B-2		8-羥基-2-(3-碘苯基)-2,7,7-三甲基辛酸甲酯	441 $[M+Na]^+$
40B-3		2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	424, 426 $[M+Na]^+$

40B-4		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	577 $[M+Na]^+$
40B-5		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	545, 547 $[M+Na]^+$
40B-6		5-(1-(三級丁氧基)-7-羥基-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	527 $[M+Na]^+$
40B-7		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	535 $[M+Na]^+$
40B-8		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	564
40B-9		(2S)-3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	429 (非鏡像異構物之混合物)
40B-10		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	407 $[M+Na]^+$
40B-11		(2R)-3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	429 $[M+Na]^+$
40B-12		3-(1-(三級丁氧基)-7-羥基-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	396 $[M+H_2O]^+$
40B-13		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	400, 402
40B-14		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514

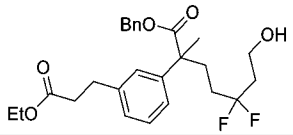
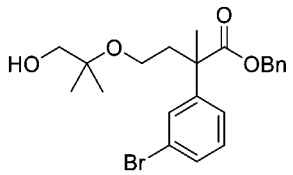
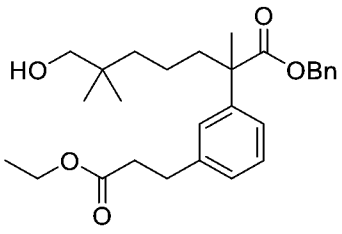
40B-15		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	514

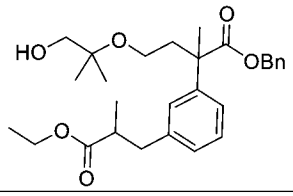
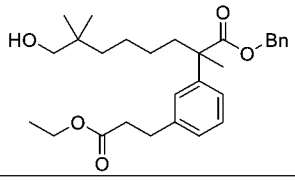
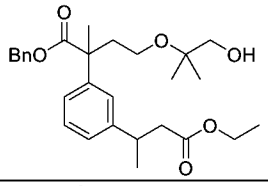
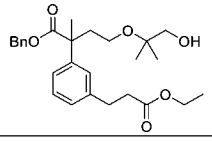
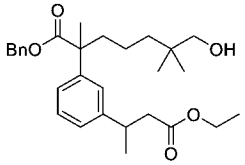
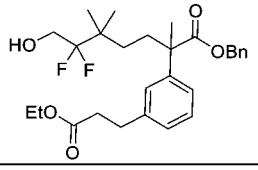
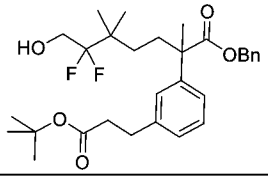
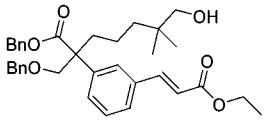
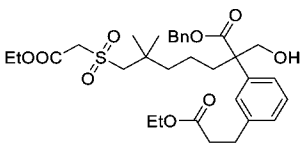
中間物41：2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

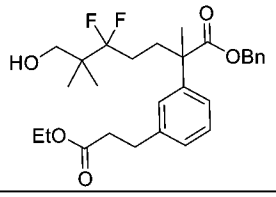
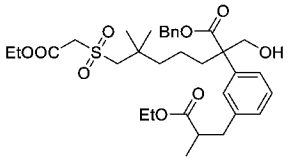
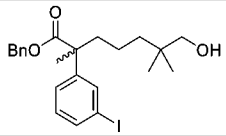


【0384】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物40，20.0 g，58.3 mmol)在丙酮(300 mL)中之攪拌溶液中添加溴化苄(8.30 mL，11.9 g，69.9 mmol)及碳酸鉀(16.1 g，116 mmol)。將反應在70°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(22.0 g，87%)。MS (ESI): 455, 457 m/z [M+Na]+。

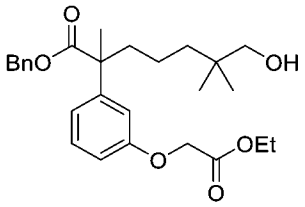
【0385】 基於針對中間物41描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
41-1		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2-甲基庚酸苄酯	485 $[M+Na]^+$。
41-2		2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	457, 459 $[M+Na]^+$。
41-3		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 3 H), 5.12 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H),

			2.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.27-1.19 (m, 7 H), 0.70 (s, 6H) ppm。
41-4		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	471
41-5		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-8-羥基-2,7,7-三甲基辛酸苄酯	469
41-6		2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	493 $[M+Na]^+$。
41-7		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯	457
41-8		2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	469
41-9		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-羥基-2,5,5-三甲基庚酸苄酯	513 $[M+Na]^+$
41-10		2-(3-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-羥基-2,5,5-三甲基庚酸苄酯	541 $[M+Na]^+$
41-11		(E)-2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸苄酯	559
41-12		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯	627 $[M+Na]^+$

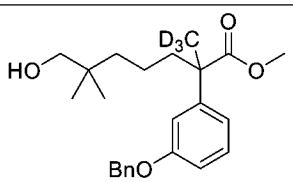
41-13		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	513 $[M+Na]^+$
41-14		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯	641 $[M+Na]^+$
41-15		7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物1	503 $[M+Na]^+$ 98% ee

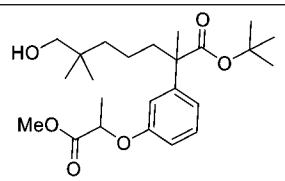
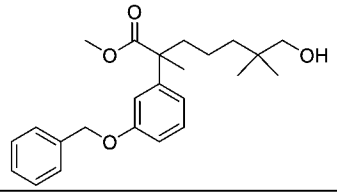
中間物42：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



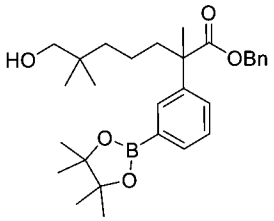
【0386】 向粗7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物42C，16.0 g，43.2 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(9.6 mL，14 g，87 mmol)及碳酸鉀(14.9 g，108 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黏性油狀物之標題化合物(15.0 g，76%)。MS (ESI): 479 m/z [M+Na]+。

【0387】 基於針對中間物42及/或針對中間物42A-B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42-1		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	410

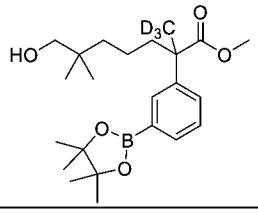
42-2		7-羥基-2-(3-((1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	445.3 $[M+Na]^+$
42-3		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸甲酯	407 $[M+Na]^+$

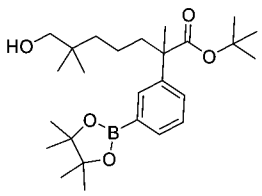
中間物42A：7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸苄酯



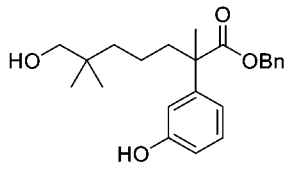
【0388】 向2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物41，20.0 g，46.1 mmol)在1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(17.6 g，69.3 mol)、乙酸鉀(11.3 g，115 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(3.77 g，4.62 mmol)。在用氬氣吹掃15分鐘之後，將混合物在85℃下加熱隔夜。將反應冷卻至室溫且在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(21.1 g，95%)。MS (ESI): 503 m/z [M+Na]+。

【0389】 基於針對中間物42A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42A-1		7-羥基-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸甲酯	430 *m/z* $[M+Na]^+$

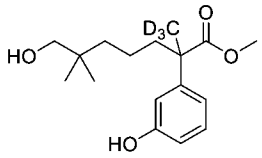
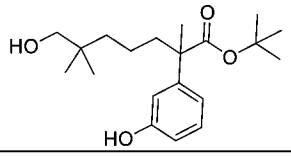
42A-2		7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸三級丁酯	469.3 $[M+Na]^+$

中間物42B：7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

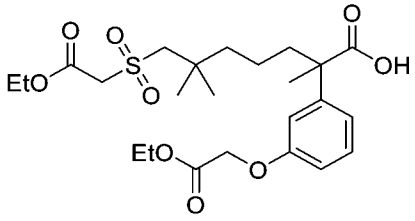


【0390】 向7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)庚酸苄酯(中間物42A，21.0 g，43.7 mmol)在2:1四氫呋喃/水(600 mL)中之攪拌溶液中添加四水合過硼酸鈉(20.2 g，131 mmol)。將反應在室溫下攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。獲得呈黏性油狀物之粗標題化合物(16.0 g，99%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 393 m/z [M+Na]+。

【0391】 基於針對中間物42B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
42B-1		7-羥基-2-(3-羥基苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸甲酯	298
42B-2		7-羥基-2-(3-羥基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	359.2 $[M+Na]^+$

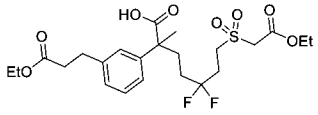
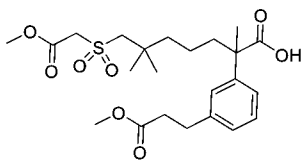
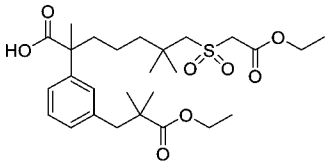
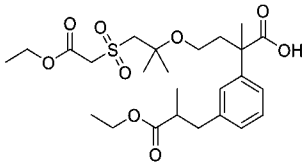
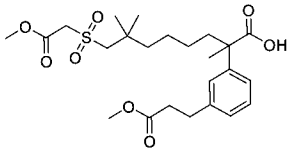
中間物43：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸

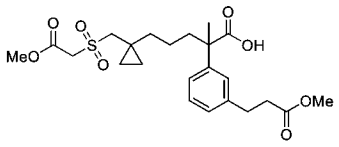
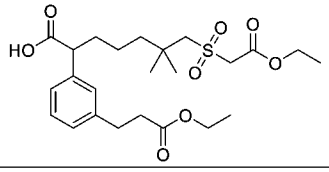
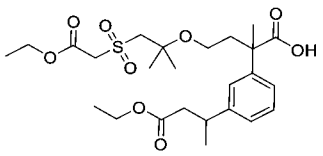
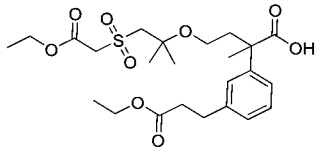
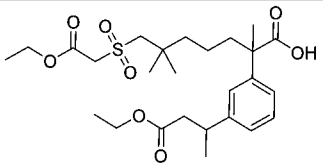
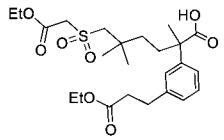
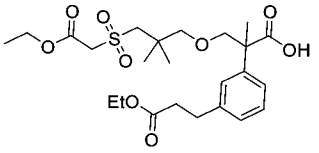
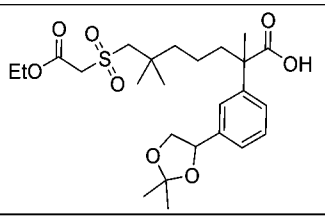
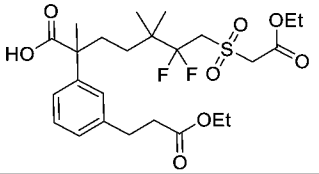
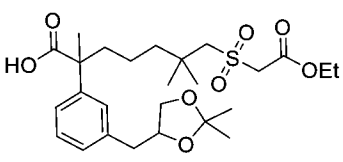


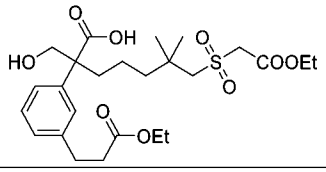
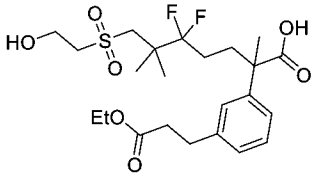
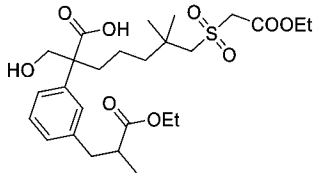
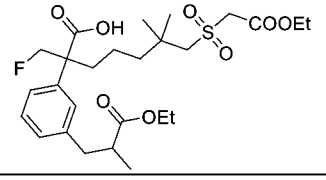
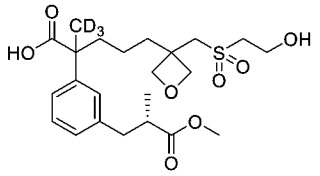
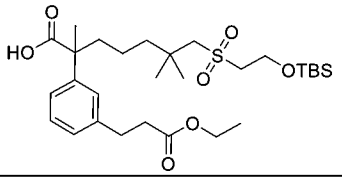
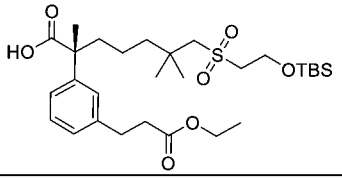
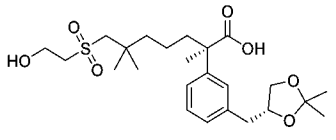
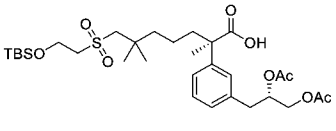
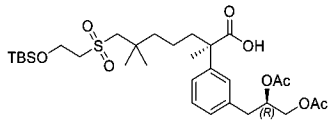
【0392】 將2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基

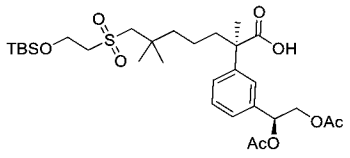
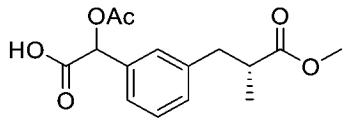
乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物43C，5.28 g，8.94 mmol)及10%碳載鈀(1.00 g)在甲醇(50 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(經由氣球)回填氫氣。使反應進行兩個小時，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外之甲醇(共150 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈淡琥珀色油狀物之粗標題化合物(3.98 g，89%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 523 m/z [M+Na]+。

【0393】 基於針對中間物43及/或針對中間物43A至中間物43C描述之程序製備以下中間物。

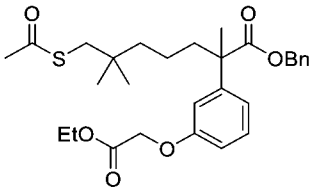
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
43-1		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸	507
43-2		7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 4H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3 H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 2 H), 2.84 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.90-1.47 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 4H), 1.06 (s, 6H) ppm。
43-3		2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	549 $(M+Na)^+$
43-4		2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸	537
43-5		8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,7,7-三甲基辛酸	507 $[M+Na]^+$

43-6		5-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基戊酸	469
43-7		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基庚酸	507 [M+Na]$^+$
43-8		4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丁酸	537 [M+Na]$^+$
43-9		4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基丁酸	523 [M+Na]$^+$
43-10		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	535 [M+Na]$^+$
43-11		6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,5,5-三甲基己酸	507 [M+Na]$^+$
43-12		3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基丙酸	523 [M+Na]$^+$
43-13		2-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	521 [M+Na]$^+$
43-14		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸	535
43-15		2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	535 [M+Na]$^+$

43-16		7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸	537 $[M+Na]^+$
43-17		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	515 $[M+Na]^+$
43-18		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸	551 $[M+Na]^+$
43-19		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基庚酸	531
43-20		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸	474
43-21		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 $[M+Na]^+$
43-22		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 $[M+Na]^+$
43-23		(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸(1,3-二氧戊環之約7:3 R:S混合物)	493 $[M+Na]^+$；RT：1.65 min。(LC-MS方法003)
43-24		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二乙醯氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(約7:3 S:R混合物在二醇位置)	651 $[M+Na]^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法004)
43-25		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2,3-二乙醯氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	651 $[M+Na]^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法004)

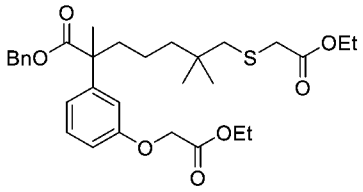
		(約7:3 R:S混合物在二醇位置)	
43-26		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-1,2-二乙醯氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	637 [M+Na]$^+$；RT：2.03 min。(LC-MS方法003)
43-27		2-乙醯氧基-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)乙酸	317 [M+Na]$^+$；RT：1.74 min。(LC-MS方法003)

中間物43A：7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0394】 在10分鐘內向三苯基膦(13.8 g，52.6 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(10.3 mL，10.6 g，52.3 mmol)。將混合物保持在0°C直至觀察到形成白色固體。此時，在30分鐘內滴加先前製備之2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物42，7.99 g，17.5 mmol)及硫乙酸(3.76 mL，4.00 g，52.6 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之溶液。在添加後，將反應在0°C下攪拌一小時，使升溫至室溫且再攪拌一小時。然後將混合物濃縮，且將粗殘留物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性淡琥珀色油狀物之標題化合物(7.82 g，87%)。MS (ESI): 537 *m/z* [M+Na]$^+$。

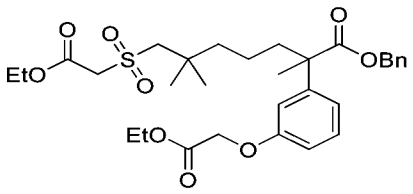
中間物43B：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0395】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,6,6-三

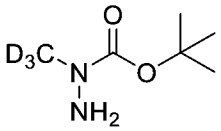
甲基庚酸苄酯(中間物43A，8.19 g，15.9 mmol)乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(2.3 mL，3.5 g，21 mmol)，然後添加固體乙醇鈉(1.63 g，24.0 mmol)。在室溫下一小時之後，將混合物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈琥珀色油狀物之標題化合物(6.69 g，75%)。MS (ESI): 581 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物43C：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0396】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物43B，5.98 g，10.7 mmol)在甲醇(500 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(6.61 g，5.35 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(60 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌兩小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈泡沫膠狀物之粗標題化合物(5.28 g，84%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 613 *m/z* $[M+Na]^+$。

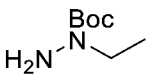
中間物44：1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯



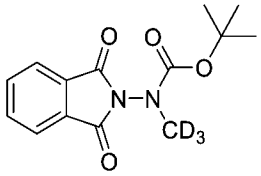
【0397】 向(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)(甲基-d3)胺基甲酸三級丁酯(20.0 g，71.6 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加一水合肼(10.4 mL，10.7 g，214 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜。在此期間，混合物中積累了白色沉澱(可能係酞醯亞胺裂解生成之2,3-二氫酞嗪-1,4-二酮副產物)。將固體過濾掉且再

用四氫呋喃(3 x 20 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(9.71 g，91%)，其不經純化即使用。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm。

【0398】 基於針對中間物44及/或針對中間物44A描述之程序製備以下中間物。

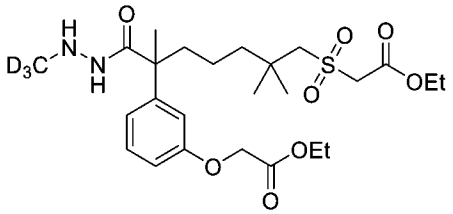
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
44-1		1-乙基肼-1-甲酸三級丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 4.39 (s, 2H), 3.26 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.02 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

中間物44A：(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)(甲基-d_3)胺基甲酸三級丁酯



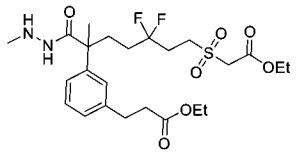
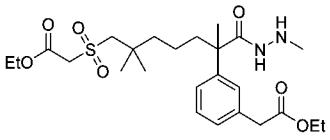
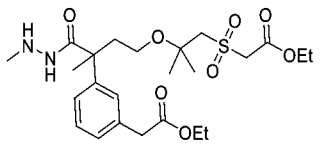
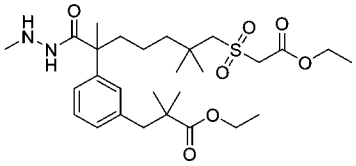
【0399】 向*N*-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯(20.0 g，76.3 mmol)、三苯基膦(30.0 g，114 mmol)及甲醇-d_4 (4.63 mL，4.11 g，114 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中一次性添加偶氮二甲酸二異丙酯(22.5 mL，23.1 g，114 mmol)。在添加後，將冷卻浴移除。使反應在室溫下進行兩小時，然後濃縮。將獲得之殘留物與乙酸乙酯一起研磨且將所得之懸浮液過濾出白色固體(氧化三苯膦)。將固體用額外之乙酸乙酯(2 x 50 mL)沖洗且將合併之濾液濃縮成粗殘留物，粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化。獲得呈白色固體之標題化合物(20.0 g，94%)。MS (ESI): 302 *m/z* $[M+Na]^+$。

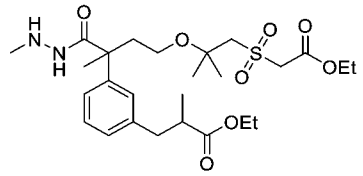
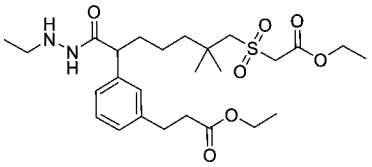
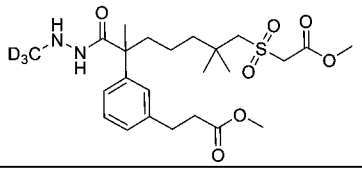
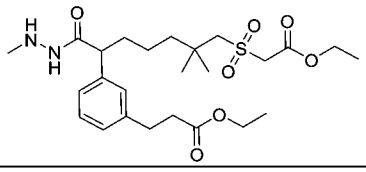
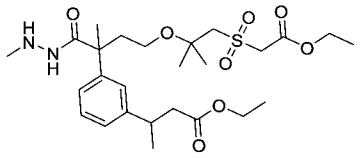
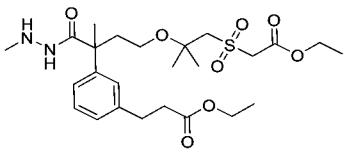
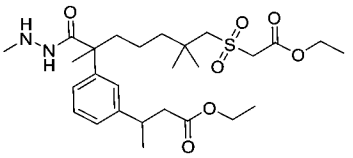
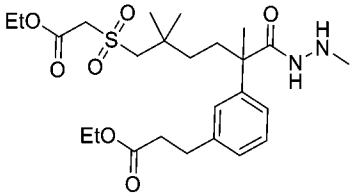
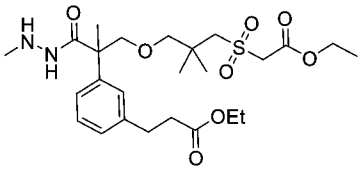
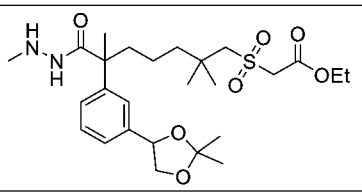
中間物45：2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯

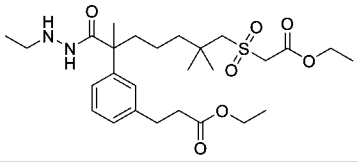
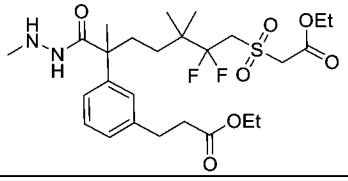
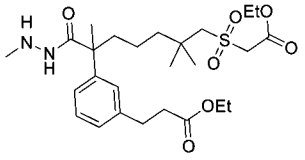
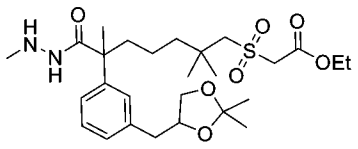
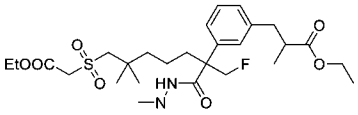
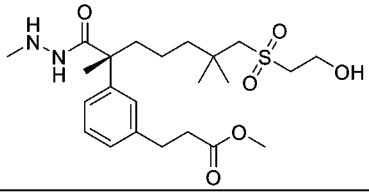


【0400】 向2-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-(甲基-d3)肼-1-甲酸三級丁酯(中間物45A，3.39 g，5.37 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL，3.0 g，26 mmol)。在室溫下四小時之後，藉由LCMS分析反應且發現反應完全。向混合物中緩慢添加稀碳酸氫鈉水溶液直至達到鹼性pH。將有機層取出且與水相之第二萃取物(二氯甲烷，1 x 50 mL)合併。將溶液用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈膠狀物之粗標題化合物(2.50 g，88%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 532 m/z [M+H]+。

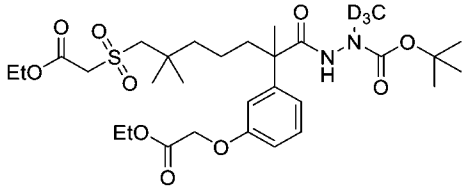
【0401】 基於針對中間物45及/或針對中間物45A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
45-1		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	535
45-2		2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	513
45-3		2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸	515
45-4		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯	555

45-5		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	543
45-6		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-6,6-二甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	549 [M+Na]+
45-7		3-(3-(7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-(甲基-d3)肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	502
45-8		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	513
45-9		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丁酸乙酯	543
45-10		3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丙酸乙酯	529
45-11		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸乙酯	541
45-12		3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基己-2-基)苯基)丙酸乙酯	513
45-13		3-(3-(3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)丙酸乙酯	529
45-14		2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	527

45-15		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	563 [M+Na]+
45-16		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	563
45-17		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	527
45-18		2-((6-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯	541
45-19		3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	559
45-20		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	471

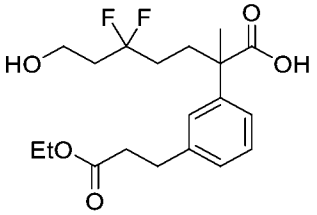
中間物45A：2-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯



【0402】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43，4.00 g，7.99 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中依次添加粗1-(甲基-d_3)肼-1-甲酸三級丁酯(中間物44，1.43 g，9.58 mmol)、1-甲基咪唑(2.23 mL，2.30 g，28.0 mmol)及氯-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(2.24 g，7.98 mmol)。將反應攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃

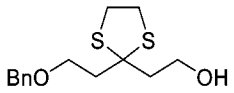
縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈泡沫膠狀物之標題化合物(3.39 g，67%)。MS (ESI): 654 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2-甲基庚酸



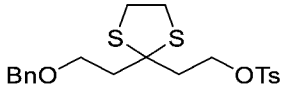
【0403】 將7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸(中間物46F，2.99 g，6.49 mmol)及10%碳載鈀(0.600 g)在乙醇(60 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外之乙醇(2 x 30 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(2.20 g，91%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 395 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46A：2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙-1-醇



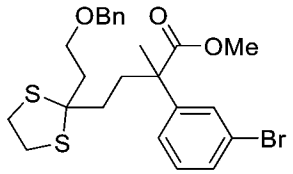
【0404】 在15分鐘內向1,3-二硫戊環-2,2-二乙醇(Tsotinis, A. *等人J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436；19.4 g，99.8 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中分批添加氫化鈉在礦物油中之60%分散液(4.39 g，110 mmol)。在添加後，將起泡之混合物在室溫下再攪拌一小時，然後用溴化苄(13.1 mL，18.8 g，110 mmol)處理。將反應攪拌隔夜，然後在水(300 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將溶液濃縮，得到粗產物，粗產物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含10-20%乙酸乙酯之石油醚)。得到呈無色膠狀物之標題化合物(21.97 g，77%)。MS (ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46B：4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙酯



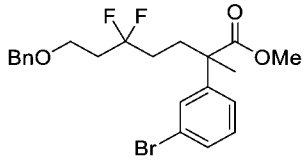
【0405】 在15分鐘內向2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙-1-醇(中間物46A，21.97 g，77.2 mmol)在吡啶(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加*對*甲苯磺醯氯(17.7 g，92.8 mmol)。使混合物升溫至室溫，然後再攪拌兩小時，然後在水(300 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。將溶液濃縮，且所得之粗產物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化。得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(19.0 g，77%)。MS (ESI): 439 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46C：4-(1-(2-(苄氧基)乙基)環戊基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



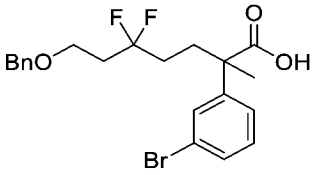
【0406】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(10.5 g，43.2 mmol)及4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(苄氧基)乙基)-1,3-二硫戊環-2-基)乙酯(中間物46B，19.0 g，43.3 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鈉在四氫呋喃中之2.0 M溶液(32.4 mL，64.8 mmol)。將冷卻浴移除，且將反應在室溫下攪拌隔夜。在此之後，將混合物用氯化銨水溶液(300 mL)稀釋。將雙相混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取並且將合併之有機層用鹽水(1 x 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色膠狀物之標題化合物(13.0 g，59%)。MS (ESI): 509 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物46D：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸甲酯



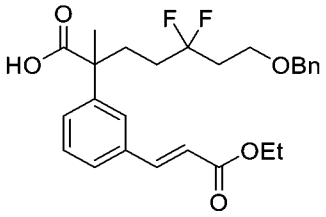
【0407】 向1 L聚乙烯瓶中裝入1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(18.2 g，63.7 mmol)、二氯甲烷(200 mL)及攪拌棒。將懸浮液劇烈攪拌且冷卻至0°C。快速依次添加吡啶鎓聚(氟化氫) (70 wt%氟化氫；13.3 mL，10.2 g氟化氫，512 mmol)及4-(1-(2-(苄氧基)乙基)環戊基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物46C，13.0 g，25.5 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之預製溶液。將紅色混合物在0°C下保持30分鐘，然後用己烷(300 mL)稀釋且添加鹼式氧化鋁(200 g)。將所得之漿料攪拌五分鐘，然後吸濾。將氧化鋁用二氯甲烷(共約250 mL)沖洗且將合併之濾液濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(4.41 g，38%)。MS (ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46E：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸



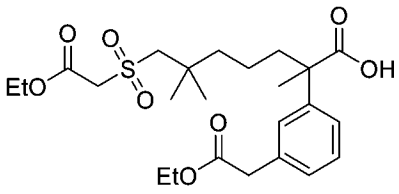
【0408】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸甲酯(中間物46D，4.39 g，9.64 mmol)在5:1甲醇/水(60 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.60 g，38.1 mmol)。將混合物在60°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫。將攪拌之溶液用水(20 mL)稀釋且用1.0 N鹽酸處理直至達到酸性pH (5-6，藉由石蕊試紙)。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取且將合併之有機層用水(1 x 150 mL)及鹽水(1 x 150 mL)洗滌。將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗殘留物，殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化。獲得呈棕褐色固體之標題化合物(3.70 g，87%)。MS (ESI): 463, 465 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物46F：7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸



【0409】 向微波反應容器中裝載7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2-甲基庚酸(中間物46E，3.50 g，7.93 mmol)、1-甲基-2-吡咯啶酮(15 mL)、丙烯酸乙酯(2.6 mL，2.4 g，24 mmol)、乙酸鈀(II) (0.365 g，1.63 mmol)、三(*鄰*甲苯基)膦(1.68 g，5.52 mmol)及三乙胺(5.5 mL，4.0 g，39 mmol)。將攪拌之混合物用氮氣吹掃大約10分鐘，然後將容器密封且在微波反應器中在130℃下加熱兩小時。在此之後，將反應冷卻至室溫且吸濾。將收集之固體用乙酸乙酯(共約100 mL)沖洗且將合併之濾液用水(4 x 50 mL)及鹽水(2 x 50 mL)洗滌。然後將有機溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(2.99 g，82%)。MS (ESI): 461 *m/z* $[M+H]^+$。

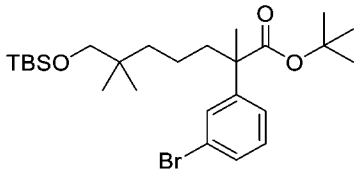
中間物47：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基庚酸



【0410】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47F，3.01 g，5.57 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(10.0 mL，14.9 g，13.1 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應濃縮且殘留物直接進行自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)。得到呈無色膠狀物之標題化合物(2.31 g，86%)。MS (ESI): 507 *m/z* $[M+Na]^+$。

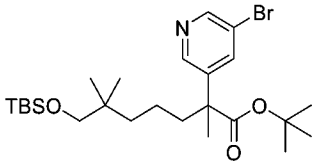
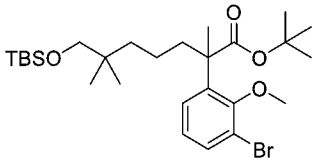
中間物47A：2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸

三級丁酯



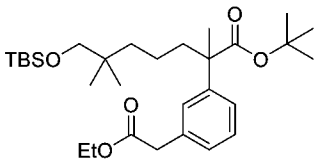
【0411】 在20分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯(中間物15，30.8 g，108 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(92.6 mL，185 mmol)。將反應在-78℃下保持兩小時，然後在15分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，42.5 g，119 mmol)進行處理。將冷卻浴移除，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在藉由緩慢添加氯化銨水溶液(50 mL)淬滅反應之後，將混合物濃縮以移除有機溶劑。將殘留物在鹽水(200 mL)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配，且將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 300 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈近無色油狀物之標題化合物(50.1 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82 -1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.17 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 0.02-0.00 (m, 6H) ppm。

【0412】 基於針對中間物47A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
47A-1		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	MS: 514, 516；RT：3.18 min。(LCMS 方法034)
47A-2		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	MS: 565, 567 $[M+Na]^+$；RT：4.44 min。(LC-MS 方法50)

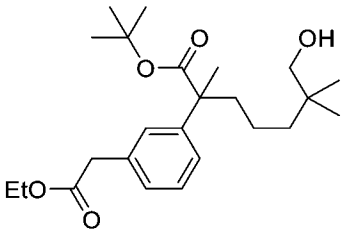
中間物47B：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯

基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



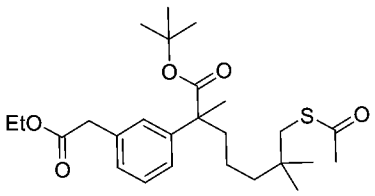
【0413】 向2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47A，15.0 g，29.2 mmol)在均三甲苯(150 mL)中之攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(7.46 g，43.8 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(0.214 g，0.585 mmol)、*rac*-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(1.09 g，1.75 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(0.357 g，2.92 mmol)。將混合物用氬氣噴射15分鐘，然後在140°C下加熱隔夜。在此之後，將反應冷卻至室溫，濃縮成乾燥殘留物，且在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠黏固體之標題化合物(5.99 g，39%)。MS (ESI): 543 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47C：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



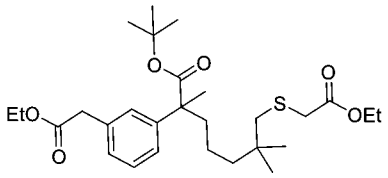
【0414】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47B，5.99 g，11.5 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(23.0 mL，23.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(3.30 g，71%)。MS (ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47D：7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯



【0415】 在4-5分鐘內向三苯基膦(4.26 g，16.2 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(3.20 mL，3.29 g，16.3 mmol)。將混合物保持在0°C。在出現白色沉澱後(大約30分鐘)，在5分鐘內滴加2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物47C，3.30 g，8.12 mmol)及硫乙酸(1.16 mL，1.24 g，16.2 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之預製溶液。將反應在0°C下再保持一小時，升溫至室溫，然後攪拌最後一小時。在此之後，將混合物濃縮成乾燥殘留物，乾燥殘留物直接進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性琥珀色油狀物之標題化合物(3.71 g，98%)。MS (ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

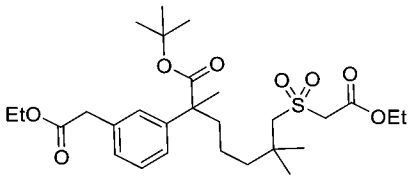
中間物47E：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-甲基庚酸三級丁酯



【0416】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯(中間物47D，3.71 g，7.98 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加溴乙酸乙酯(1.15 mL，1.73 g，10.4 mmol)，然後添加固體乙醇鈉(0.813 g，11.9 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黏

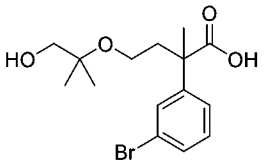
性油狀物之標題化合物(3.11 g，77%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物47F：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



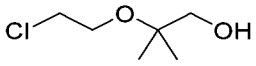
【0417】 向2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-甲基庚酸三級丁酯(中間物47E，13.11 g，6.11 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(6.20 g，5.02 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(31 mL)中之溶液。在添加後，將冷卻浴移除，且將反應在室溫下攪拌兩小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠狀固體之標題化合物(3.01 g，91%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48：2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸



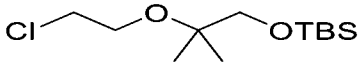
【0418】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物48E，50.0 g，139 mmol)在四氫呋喃(250 mL)及甲醇(80 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加5.0 M氫氧化鋰水溶液(83.5 mL，418 mmol)。將反應在60°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且添加1.0 N鹽酸(約420 mL)進行酸化(pH 4)。將混合物用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈無色膠狀物之粗標題化合物(43.0 g，90%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 367, 369 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48A：2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙-1-醇



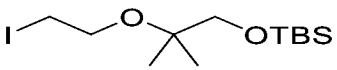
【0419】 向1,1-二甲基環氧乙烷(73.9 mL，60.0 g，832 mmol)在2-氯乙醇(335 mL，402 g，5.00 mol)中之攪拌溶液中添加磷鎢酸水合物(9.66 g，3.35 mmol，基於無水分子量)。將反應在45℃下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮，移除過量之2-氯乙醇。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈近無色油狀物之標題化合物(51.0 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.58 (m, 4H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 6H) ppm。

中間物48B：三級丁基(2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷



【0420】 向2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙-1-醇(中間物48A，51.0 g，334 mmol)在二氯甲烷(1 L)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(60.4 g，401 mmol)，然後添加咪唑(45.5 g，668 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(61.0 g，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm。

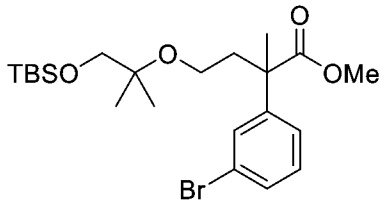
中間物48C：三級丁基(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷



【0421】 向三級丁基(2-(2-氯乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷(中間物48B，22.0 g，82.4 mmol)在丙酮(500 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(37.1 g，248 mmol)。將混合物在75℃下加熱48小時，然後冷卻至室溫且濃縮。將獲得之殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。所得之粗產物藉由自動急速層析法(330 g矽膠

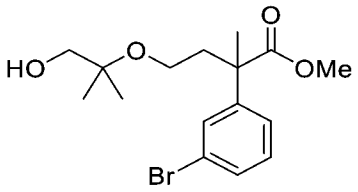
管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(25.0 g，85%)。MS (ESI): 381 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物48D：2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯



【0422】 在15分鐘內向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(15 g，61.7 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之2.0 M溶液(37.0 mL，74.0 mmol)。將混合物在-78℃下保持兩小時，然後在15分鐘內滴加三級丁基(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙氧基)二甲基矽烷(中間物48C，24.3 g，67.8 mmol)。在添加後，使反應緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。然後將混合物用水(300 mL)稀釋(緩慢地，初始地)且濃縮，移除有機溶劑。將所得之膠狀固體懸浮液用乙酸乙酯(1 x 300 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈微琥珀色膠狀物之標題化合物(22.0 g，75%)。MS (ESI): 495, 497 *m/z* $[M+Na]^+$。

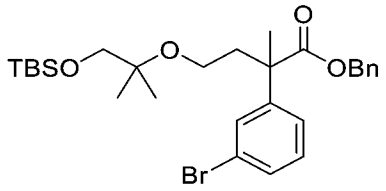
中間物48E：2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯



【0423】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物48D，22.0 g，46.5 mmol)在四氫呋喃(140 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(139 mL，139 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)之間分配。將

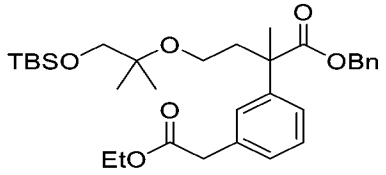
有機層用額外份之水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色泡沫膠狀物之標題化合物(14.2 g，85%)。MS (ESI): 359, 361 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物49：2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯



【0424】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物41-2，9.60 g，22.1 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(3.99 g，26.5 mmol)，然後添加咪唑(3.00 g，44.1 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋且用鹽水(2 x 100 mL)洗滌。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。此種物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(11.4 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.43-3.29 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.01(s, 6H) ppm。

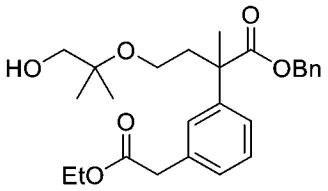
中間物50：4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丁酸苄酯



【0425】 向2-(3-溴苯基)-4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物49，11.1 g，20.2 mmol)在均三甲苯(110 mL)中之

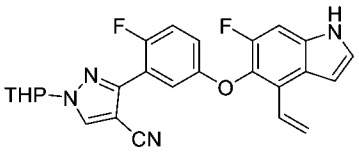
攪拌溶液中添加丙二酸單乙酯鉀鹽(5.11 g，30.0 mmol)、氯化烯丙基鈀(II)二聚體(0.146 g，0.399 mmol)、*rac*-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(0.750 g，1.20 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(0.250 g，2.05 mmol)。將混合物用氬氣噴射15分鐘，然後在140°C下加熱隔夜。在此之後，將反應冷卻至室溫，濃縮成乾燥殘留物，且在乙酸乙酯(300 mL)及水(150 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色固體之標題化合物(6.30 g，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 6H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm。

中間物51：2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基丁酸苄酯



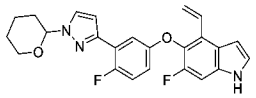
【0426】 向4-((1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丁酸苄酯(中間物50，6.30 g，11.3 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0M溶液(22.6 mL，22.6 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(60 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色泡沫膠狀物之標題化合物(4.01 g，80%)。MS (ESI): 465 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物52：3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈

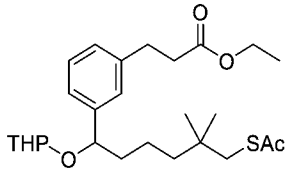


【0427】 向6-氟-5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20，5.8 g，14.6 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之攪拌溶液中添加3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物26，5.75 g，19.0 mmol)、碳酸銫(9.51 g，29.2 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (1.46 g，1.19 mmol)。將反應用氬氣吹掃且在100°C下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.2 g，64%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$。

【0428】 基於針對中間物52描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
52-1		6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚	422

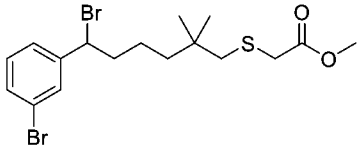
中間物53：3-(3-(6-(乙醯基硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



【0429】 在0°C下向三苯基膦(16.50 g，62.7 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(12.3 mL，62.7 mmol)，且將所得之混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體。在0°C下滴加3-(3-(6-羥基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(中間物36，8.50 g，20.9 mmol)及硫乙酸(4.48 mL，62.7 mmol)在四氫呋喃中之溶液，然後在0°C下攪拌1小時且在25°C下攪拌1小時。將溶劑在減壓下蒸發且殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠

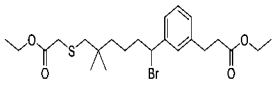
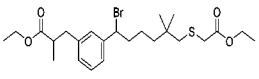
管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7.10 g，73%)。MS (ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

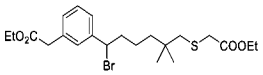
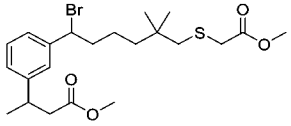
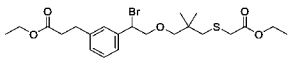
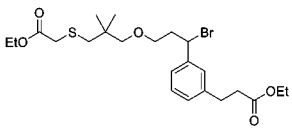
中間物54：2-((6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



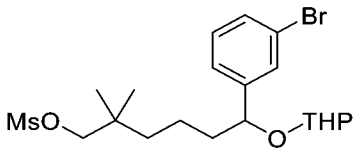
【0430】 向2-((6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54D，6.50 g，16.7 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(4.46 g，25.0 mmol)，然後添加三苯基膦(6.57 g，25.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(5.20 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.06 (dt, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 1.46 (td, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.36–1.26 (m, 3H), 0.94 (s, 6H) ppm。

【0431】 基於針對中間物54及/或針對中間物54A-54D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
54-1		3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯	509, 511 $[M+Na]^+$。
54-2		3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.74- 2.64 (m,

			2H), 2.57 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 6H) ppm。
54-3		2-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)乙酸乙酯	495, 497 $[M+Na]^+$
54-4		3-(3-(1-溴-6-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丁酸甲酯	473, 475
54-5		3-(3-(1-溴-2-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯	MS: 489, 491；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.23 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 22.0, 8.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 262 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H) ppm。
54-6		3-(3-(1-溴-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯	525, 527 $[M+Na]^+$

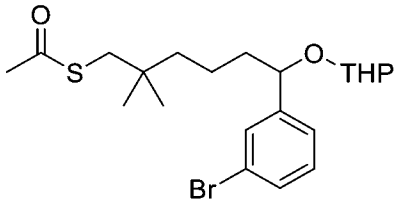
中間物54A：甲磺酸6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己酯



【0432】 在0°C下向6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-四氫吡喃-2-基氧基-己-1-

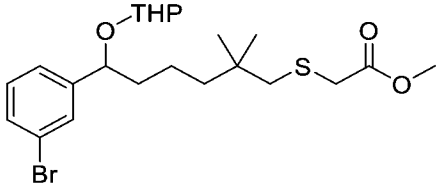
醇(中間物35，12.00 g，31.1 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(3.6 mL，46.7 mmol)及三乙胺(13.0 mL，93.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後用二氯甲烷(100 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(11.30 g，78%)。MS (ESI): 485, 487 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物54B：硫代乙酸*S*-(6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)酯



【0433】 向甲磺酸6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己酯(中間物54A，11.30 g，24.4 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之溶液中添加硫乙酸鉀(13.90 g，122.0 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在80℃下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯稀釋。將溶液用水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-15%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.20 g，85%)。MS (ESI): 465, 467 *m/z* $[M+Na]^+$。

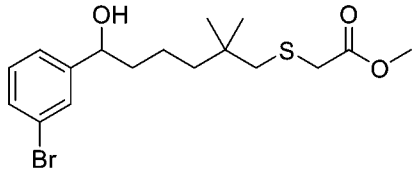
中間物54C：2-((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)硫基)乙酸甲酯



【0434】 向硫代乙酸S-(6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)酯(中間物54B，9.2 g，20.7 mmol)在甲醇(150 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(4.5 mg，27.0 mmol)、甲醇鈉(5.7 mL，31.1 mmol，6 M在甲醇中)。將

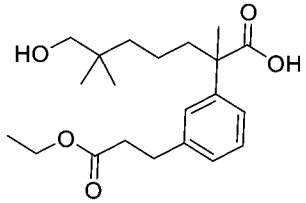
反應在室溫下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合物(8.80 g，90%)。MS (ESI): 495, 497 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物54D：2-((6-(3-溴苯基)-6-羥基-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



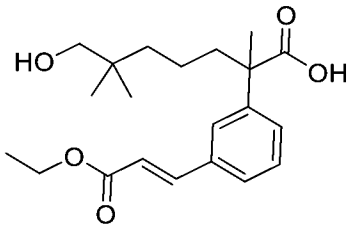
【0435】 向2-((6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54C，8.80 g，18.6 mmol)在甲醇(100 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓 (4.67 g，18.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(6.50 g，90%)。MS (ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物55：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



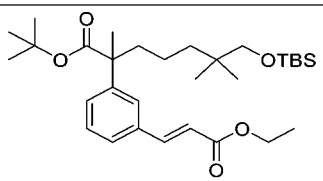
【0436】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物55A，42.9 g，0.12 mol，1.0 eq.)在甲醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (8.5 g)。將反應在氫氣球下在室溫下攪拌隔夜。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(39.3 g，產率91.2%)。MS (ESI): 365 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物55A：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸

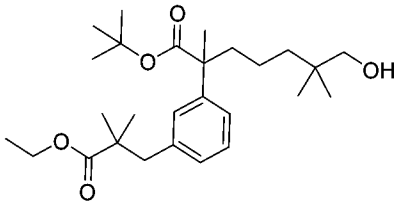


【0437】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(65 g，0.17 mol，1.0 eq.中間物17B)、三乙胺(50.6 g，0.50 mol，3.0 eq.)在二甲基甲醯胺(100 mL)中之攪拌溶液用氮氣吹掃20分鐘。裝入丙烯酸乙酯(50 g，0.50 mol，3.0 eq.)、三鄰甲苯基膦(10.1 g，33.3 mmol，0.2 eq.)及乙酸鈀(II) (3.75 g，16.7 mmol，0.1 eq.)。將混合物用氮氣再吹掃10分鐘，然後在氮氣下在120°C下攪拌隔夜。將反應冷卻，用水淬滅，且用乙酸乙酯(4 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由矽膠急速管柱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(42.9 g，產率71.1%)。MS (ESI): 363 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.95 min。(LC-MS方法B)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$-d) 7.42 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44-7.33 (m, 3 H), 6.44 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 4.29-4.24 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.20-1.85 (m, 2 H), 1.59 (s,3 H), 1.59-1.29 (m, 7 H), 0.02 (s, 6 H) ppm。

【0438】 根據針對中間物55A描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

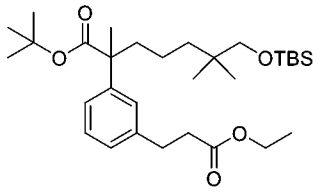
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
55A-1		(E)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	555 $[M+Na]^+$

中間物56：2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



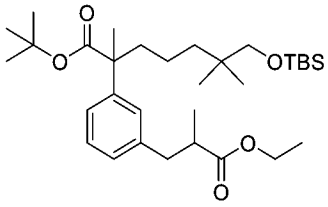
【0439】 向7-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-2-[3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-2,6,6-三甲基-庚酸三級丁酯(中間物56C，12 g，21.3 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(53.3 mL，53.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用水(150 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.5 g，產率：36%)。MS (ESI): 471 $[M+Na]^+$。

中間物56A：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



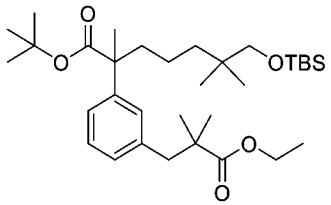
【0440】 向(E)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物55A-1，15 g，28.2 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，1.5 g)。將燒瓶排空，回填氫氣且將反應在氫氣球下在室溫下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(14 g，產率：93%)。MS (ESI): 557 $[M+Na]^+$。

【0441】 中間物56B：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



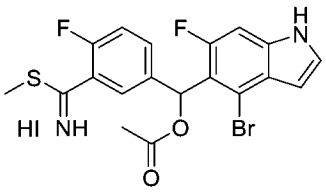
【0442】 在氮氣下向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物56A，12 g，22.4 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(16.8 mL，33.7 mmol，2N在四氫呋喃中)。將混合物用碘甲烷(4.78 g，33.7 mmol)處理，且在此溫度下10分鐘之後，使反應緩慢升溫至室溫且攪拌4小時。將混合物用飽和氯化銨溶液(水性) (200 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，粗產物)。此油狀物不經進一步純化即用於下一步驟。

中間物56C：7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



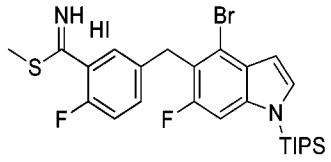
【0443】 在氮氣下向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物56B，12 g，21.9 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(16.4 mL，32.8 mmol，2N在四氫呋喃中)。將混合物用碘甲烷(4.65 g，32.8 mmol)處理，並且在此溫度下10分鐘之後，使緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物用飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，粗產物)且不經進一步純化即用於下一步驟。

中間物57：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯基)甲酯氫碘酸鹽

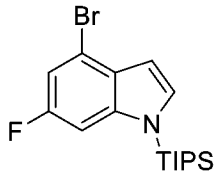


【0444】 向乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-硫代胺甲醯基-4-氟苯基)甲酯(中間物57D，1.17 g，2.66 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.829 mL，13.3 mmol)。將混合物在50℃下攪拌5小時。將溶劑在真空下移除。獲得之殘留物(標題化合物，1.55 g，產率：100%)不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI): 453, 455 $[M+H]^+$。

【0445】 基於針對中間物57及/或針對中間物57A至中間物57D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57-1		5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	551, 553

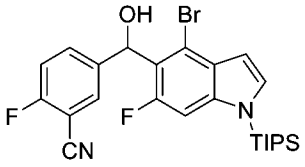
中間物57A：4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



【0446】 向4-溴-6-氟-1H-吲哚(29 g，0.1 mol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中緩慢添加氫化鈉(8.67 g，130 mol)。將混合物攪拌2小時，然後在0℃下用氯(三異丙基)矽烷(25.5 mL，0.119 mol)處理。將反應在0℃下再攪拌2小時，用500 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(34 g，產率：80%)。MS (ESI): 370, 372 $(M+H)^+$。

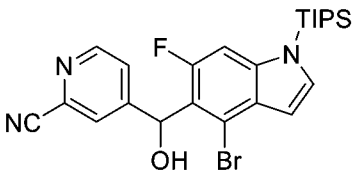
中間物57B：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)-2-氟

苯甲腈

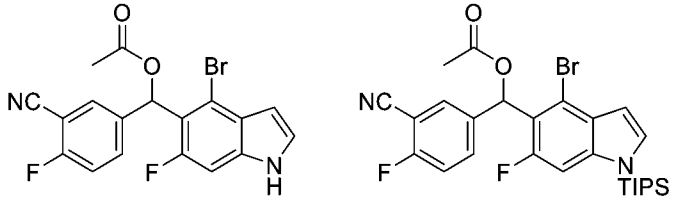


【0447】 向 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物57A，11.1 g，30 mmol)在150 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(18 mL，36 mmol，2N在四氫呋喃中)。將反應在-78°C下攪拌1小時，然後用2-氟-5-甲醯基-苯甲腈(4.47 g，30 mmol)處理。將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌10小時，用300 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(9.8 g，產率：63%)。MS (ESI): 519, 521 (M+H)+。

【0448】 基於針對中間物57B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57B-1		4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈	502, 504 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法17)

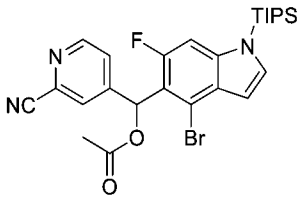
中間物57C：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯及中間物57C-1：乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯



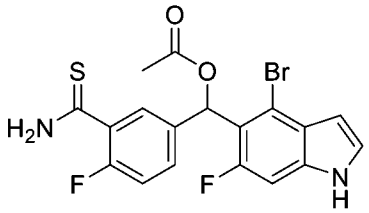
【0449】 向5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)-2-氟苯甲腈(中間物57B，6 g，11.5 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(1.64 mL，17.3 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(138 mg)及三乙胺(4.83 mL，34.6 mol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物

用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈固體之標題化合物(2 g，產率：49%)及呈固體之受保護之乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(3.2 g，產率：42%)。標題化合物：MS (ESI): 427, 429 (M+Na)+。(LC-MS方法B)。TIPS保護之副產物：MS (ESI): 561, 563 [M+H]+。

【0450】 基於針對中間物57B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
57C-2		乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(2-氰基吡啶-4-基)甲酯	544 546 $[M+H]^+$；RT：2.48 min。(LC-MS方法4)

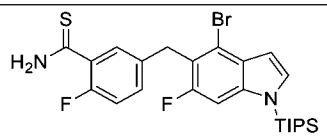
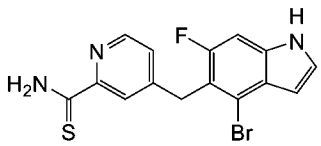
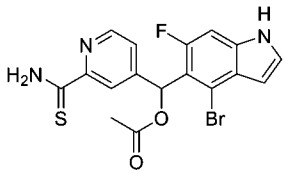
中間物57D：乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-硫代胺甲醯基-4-氟苯基)甲酯



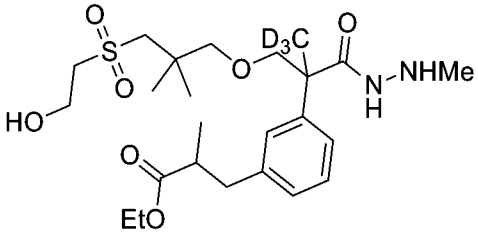
【0451】 向乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(中間物57C，2 g，2.96 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之攪拌溶液中添加硫氫化鈉(1.66 g，29.6 mmol)，然後添加氯化鎂(1.41 g，14.8 mmol)及水(1.07 mL，59.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚，UV 254 nm)純化，得到呈固體之標題化合物(1.17 g，產率：74.8%)。MS (ESI): 461, 463 [M+Na]+。

【0452】 基於針對中間物57D描述之程序製備以下中間物：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

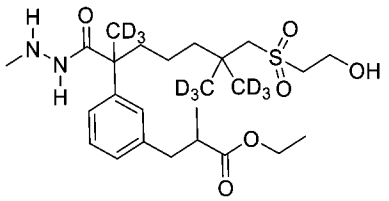
57D-1		5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯胺	537, 539
57D-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺	364, 366 [M+H]$^{+}$；RT：1.91 min。(LC-MS方法4)
57D-3		乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-硫代胺甲醯基吡啶-4-基)甲酯	422, 424 [M+H]$^{+}$；RT：1.74 min。(LC-MS方法4)

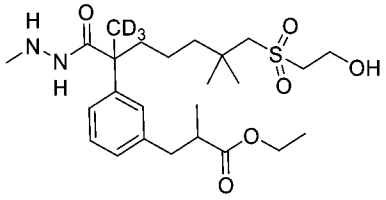
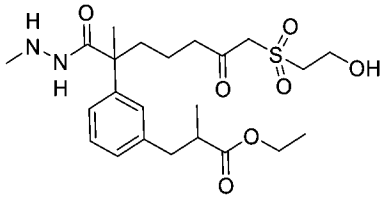
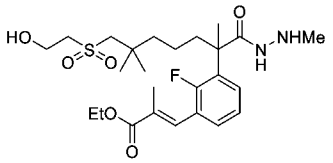
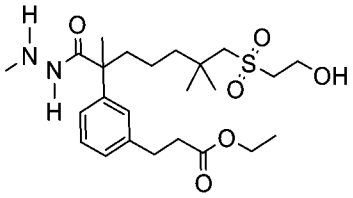
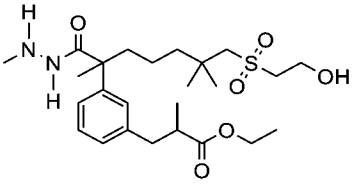
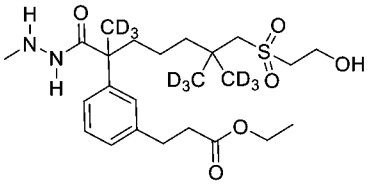
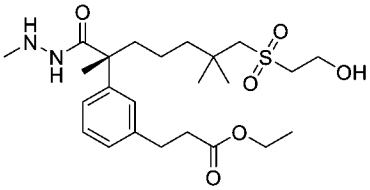
中間物58：3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



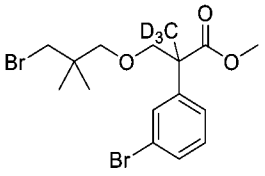
【0453】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58-G，4.6 g，7.62 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5.66 mL)。將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(3.6 g，產率94%)。MS (ESI): 504 $[M+H]^{+}$。

【0454】 根據針對製備中間物58及/或針對中間物58A至中間物58G描述之程序及或步驟製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^{+}$
58-1		3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	508

58-2		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	502
58-3		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1,6-二側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	507 $[M+Na]^+$
58-4		(E)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯	515
58-5		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	485
58-6		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	499
58-7		3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)丙酸乙酯	494
58-8		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	485

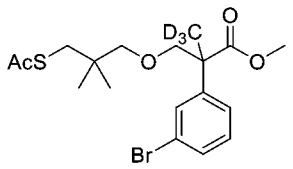
中間物58A：2-((3-溴-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯



【0455】 向2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(15 g，60.9 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，39.6 mL，79.2 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2 h且滴加1-溴-3-(氯甲氧基)-2,2-二甲基-丙

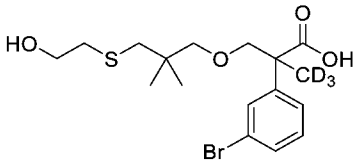
烷(19.7 g，91.4 mmol)進行處理。將反應混合物緩慢升溫且在室溫下攪拌16小時，然後用水(200 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚，持續30 min)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(20 g，產率77%)。MS (ESI): 426 *m/z* $[M+H]^+$，RT：2.02 min。(LC-MS方法2)。

中間物58B：2-((3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯



【0456】 向2-((3-溴-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58A，20 g，47.0 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(10.7 g，94.1 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，然後用水(300 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(19 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 420, 422 $[M+H]^+$。

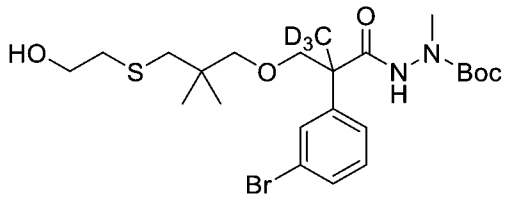
中間物58C：2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸



【0457】 向2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58B，18 g)在四氫呋喃(80 mL)、甲醇(80 mL)及水(40 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(17.9 g，426 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水(100 mL)稀釋且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸

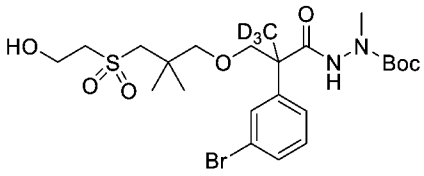
乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(13 g，產率70% (3個步驟))。MS (ESI): 430, 432 $[M+Na]^+$。

中間物58D：2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0458】 向2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸(中間物58C，13 g，31.8 mmol)在乙腈(130 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(5.58 g，38.2 mmol)、1-甲基咪唑(7.84 g，95.5 mmol)及N,N,N‘,N‘-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(9.38 g，33.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(13 g，產率76%)。MS (ESI): 558, 560 $[M+Na]^+$。

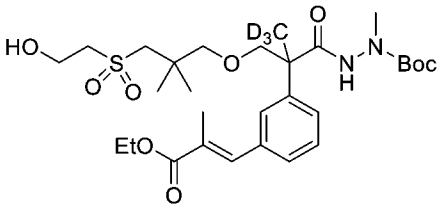
中間物58E：2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0459】 在0°C下向2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58D，13 g，24.2 mmol)在甲醇(350 mL) 中之溶液中滴加四水合鉬酸銨(13.5 g，13.5 mmol)在過氧

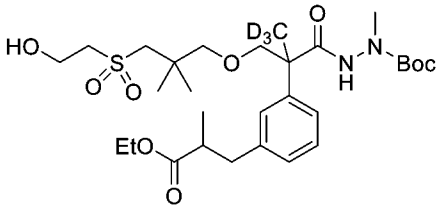
化氫(30%在水中，35 mL)中之溶液，然後將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL x 5)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(12 g，產率87%)。MS (ESI): 590, 592 $[M+Na]^+$。

中間物58F：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0460】 向2-(2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58E，3.61 g，31.7 mmol)在*N*-甲基吡咯啶酮(60 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(5.34 g，52.8 mmol)、甲基丙烯酸乙酯(7.23 g，63.4 mmol)、乙酸鈀(474 mg，2.11 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(1.28 g，4.22 mmol)。將混合物在氬氣下在110°C下加熱16小時，然後用水(200 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，78%產率)。MS (ESI): 624 $[M+Na]^+$。

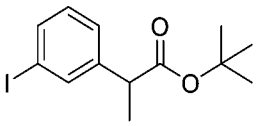
中間物58G：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d_3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0461】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-((3-

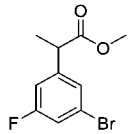
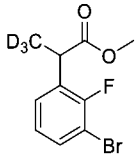
((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙醯基-3,3,3-d3)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物58F，5 g，8.31 mmol)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，1.7 g)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾移除，且用乙醇(3 x 30 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(4.6 g，產率92%)。MS (ESI): 626 $[M+Na]^+$。

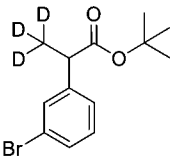
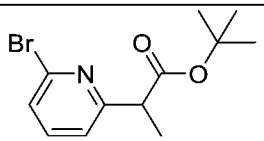
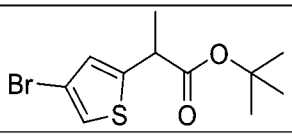
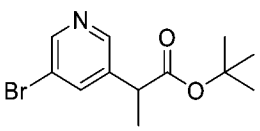
中間物59：2-(3-碘苯基)丙酸三級丁酯



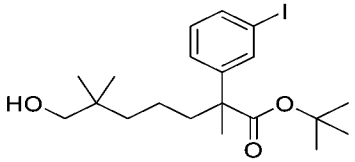
【0462】 在30分鐘內向2-(3-碘苯基)乙酸三級丁酯(115 g，361 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃中之2.0 M溶液(217 mL，434 mmol)。將混合物在-78°C下保持兩小時，然後在10分鐘內滴加碘甲烷(23.6 mL，53.8 g，379 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌兩小時。在此之後，緩慢添加水(800 mL)淬滅反應，然後濃縮以移除有機溶劑。將剩餘之水/油混合物用乙酸乙酯(1 x 500 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(97.9 g，82%)。MS (ESI): 355 m/z [M+Na]+。

【0463】 根據針對中間物59描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
59-1		2-(3-溴-5-氟苯基)丙酸甲酯	261, 263
59-2		2-(3-溴-2-氟苯基)丙-3,3,3-d3酸甲酯	264, 266

59-3		2-(3-溴苯基)丙-3,3,3-d3酸三級丁酯	310, 312 $[M+Na]^+$
59-4		2-(6-溴吡啶-2-基)丙酸三級丁酯	286, 288
59-5		2-(4-溴噻吩-2-基)丙酸三級丁酯	235, 237 [M-t-butyl+H]$^+$
59-6		2-(5-溴吡啶-3-基)丙酸三級丁酯	MS: 286, 288；RT：2.00 min。(LC-MS方法034)

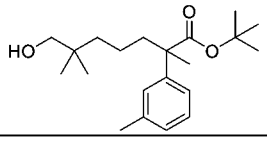
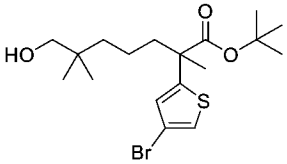
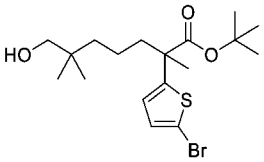
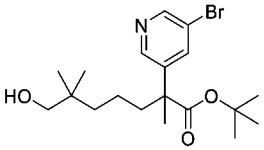
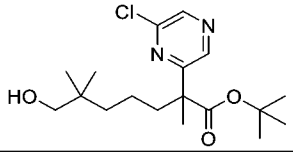
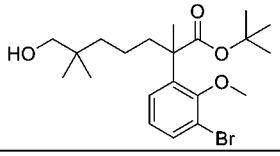
中間物60：7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



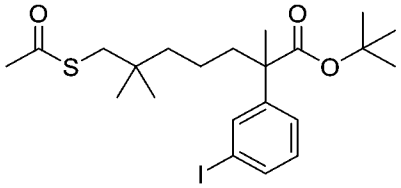
【0464】 在20分鐘內向2-(3-碘苯基)丙酸三級丁酯(中間物59，97.9 g，295 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃中之2.0 M溶液(177 mL，354 mmol)。將混合物在-78°C下保持兩小時，然後在20分鐘內滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，110 g，309 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。在此之後，緩慢添加水(800 mL)淬滅反應，然後濃縮以移除有機溶劑。將剩餘之水/油混合物用乙酸乙酯(1 x 500 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淡琥珀色油狀物之標題化合物(160 g，97%)。將此物質之一部分(100 g，178 mmol)溶於四氫呋喃(400 mL)中，在室溫下攪拌，且用四丁基氟化銨在四氫呋喃中之1.0 M溶液(357 mL，357 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(800 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 800 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽

膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(65.1 g，總共79%，兩個步驟)。MS (ESI): 469 m/z [M+Na]+。

【0465】 根據針對中間物60描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
60-1		7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯	357$[M+Na]^+$
60-2		2-(4-溴噻吩-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	427, 429 $[M+Na]^+$
60-3		2-(5-溴噻吩-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	427, 429 $[M+Na]^+$；RT：2.25 min。(LC-MS方法33)
60-4		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	400, 402；RT：2.5 min (LC-MS方法034)
60-5		2-(6-氯吡嗪-2-基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	357；RT：1.98 min。(LC-MS方法034)
60-6		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	451, 453 $[M+Na]^+$；RT：2.32 min。(LC-MS方法24)

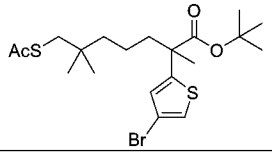
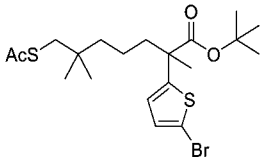
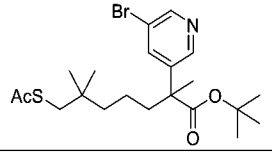
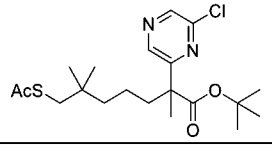
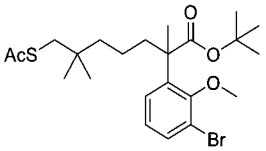
中間物61：7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



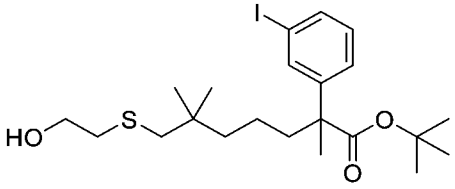
【0466】 在10分鐘內向三苯基膦(115 g，438 mmol)在四氫呋喃(800 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(86.0 mL，88.3 g，437 mmol)。將反應保持在0°C下，且監測係否出現沉澱。在觀察到白色固體後，在30分鐘內滴加7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物60，65.0 g，

146 mmol)及硫乙酸(31.2 mL，33.2 g，437 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之先前製備之溶液。在添加後，將反應在0°C下攪拌一小時，使升溫至室溫且再攪拌一小時。然後將反應濃縮，且將粗殘留物進行自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈黏性淡琥珀色油狀物之標題化合物(51.0 g，69%)。MS (ESI): 527 m/z [M+Na]+。

【0467】 根據針對中間物61描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
61-1		7-(乙醯基硫基)-2-(4-溴噻吩-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	485, 487 $[M+Na]^+$
61-2		7-(乙醯基硫基)-2-(5-溴噻吩-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	485, 487 $[M+Na]^+$；RT：2.86 min。(LC-MS方法33)
61-3		7-(乙醯基硫基)-2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	458, 460；RT：2.27 min (LC-MS方法034)
61-4		7-(乙醯基硫基)-2-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	437 $[M+Na]^+$；RT：2.56 min (LC-MS方法017)
61-5		7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	509, 511 $[M+Na]^+$；RT：2.32 min (LC-MS方法47)

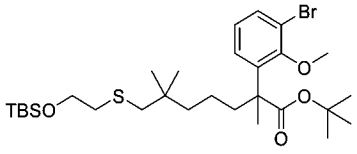
中間物62：7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



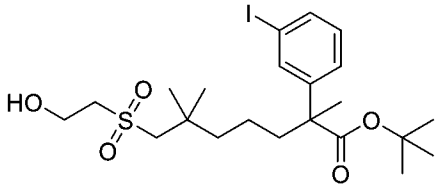
【0468】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物61，51.0 g，101 mmol)在乙醇(300 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴乙醇(9.32 mL，

16.4 g，131 mmol)，然後添加乙醇鈉(10.3 g，151 mmol)。將反應攪拌一小時，然後在乙酸乙酯(500 mL)及水(800 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(2 x 800 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈淺琥珀色膠狀物之標題化合物(47.2 g，92%)。MS (ESI): 529 m/z [M+Na]+。

【0469】 基於針對中間物62描述之程序製備以下中間物，

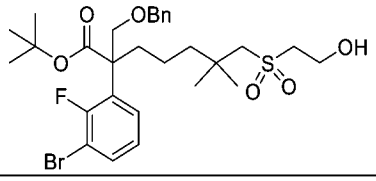
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
62-1		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	625, 627 $[M+Na]^+$；RT：4.15 min。(LC-MS方法50)

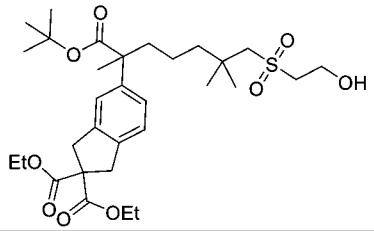
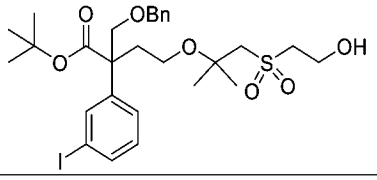
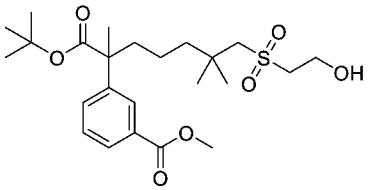
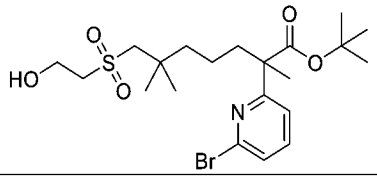
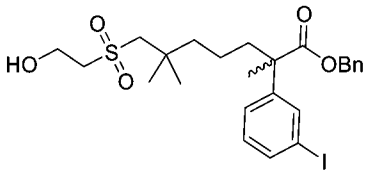
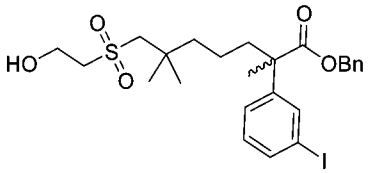
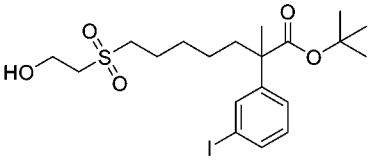
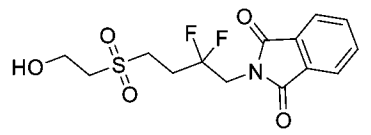
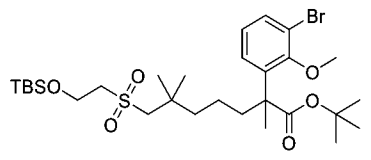
中間物63：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



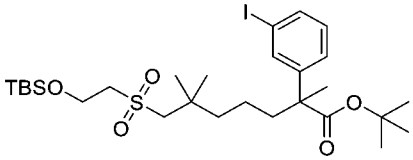
【0470】 向7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物62，34.0 g，67.1 mmol)在甲醇(1.2 L)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(34.0 g，27.5 mmol)溶解在30%過氧化氫水溶液(150 mL)中之溶液。在室溫下兩小時之後，將反應在乙酸乙酯(1.5 L)及水(2 L)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 2 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈淡琥珀色膠狀物之粗標題化合物(32.8 g，91%)。MS (ESI): 561 m/z [M+Na]+。

【0471】 根據針對中間物63描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
63-1		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸三級丁酯	637, 639 $[M+Na]^+$

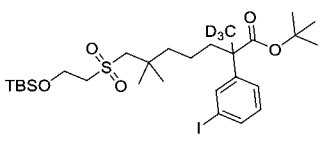
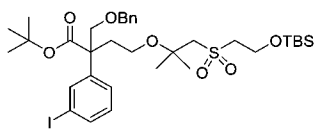
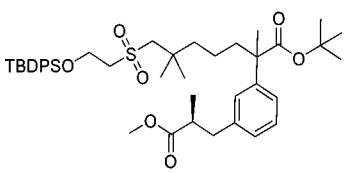
63-2		5-(1-(三級丁氧基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	619 $[M+Na]^+$
63-3		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	669 $[M+Na]^+$
63-4		3-(1-(三級丁氧基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	493 $[M+Na]^+$
63-5		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	492, 494
63-6		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物1	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-7		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯之鏡像異構物2	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-8		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	533 $[M+Na]^+$；RT：1.97 min。(LC-MS 方法003)
63-9		2-(2,2-二氟-4-((2-羥乙基)磺醯基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮	348 $[M+H]^+$；RT：1.58 min。(LC-MS 方法51)
63-10		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	657, 659 $[M+Na]^+$；RT：2.68 min。(LC-MS 方法)

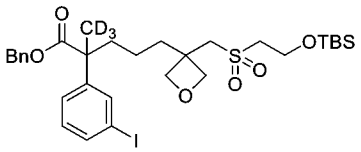
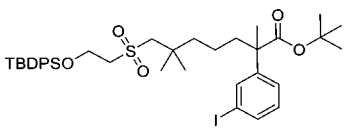
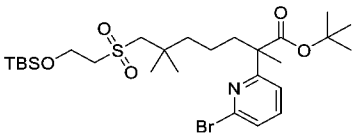
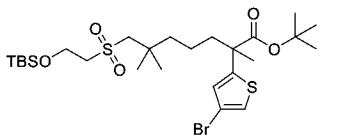
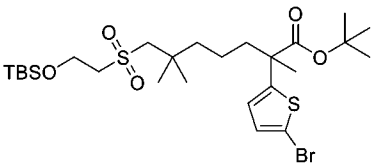
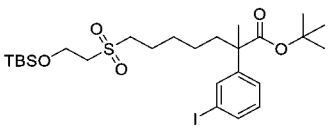
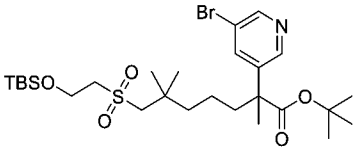
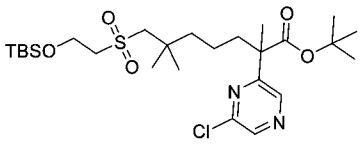
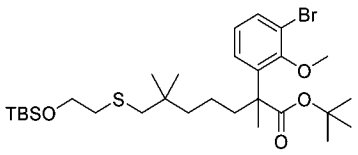
中間物64：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



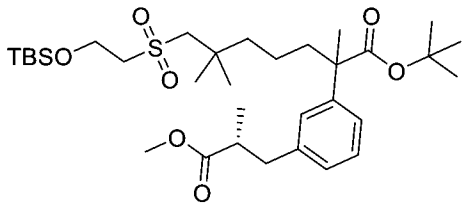
【0472】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物63，32.0 g，59.4 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(8.09 g，119 mmol)及三級丁基二甲基氯矽烷(10.7 g，71.0 mmol)。在室溫下兩小時之後，將反應混合物在二氯甲烷(400 mL)及水(500 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 500 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈微琥珀色膠狀物之標題化合物(34.0 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09-3.05 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm。

【0473】 根據針對中間物64描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
64-1		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸三級丁酯	678 $[M+Na]^+$
64-2		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-碘苯基)丁酸三級丁酯	783 $[M+Na]^+$
64-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$

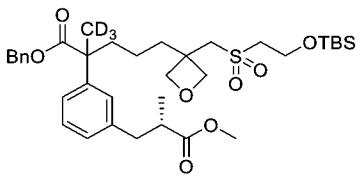
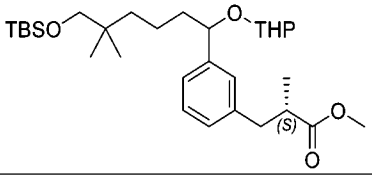
64-4		5-(3-(((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-碘苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	704
64-5		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	799 [M+Na]$^+$
64-6		2-(6-溴吡啶-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	606, 608
64-7		2-(4-溴噻吩-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	633, 635 [M+Na]$^+$
64-8		2-(5-溴噻吩-2-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	633, 635 [M+Na]$^+$；RT：3.11 min。(LC-MS方法4)
64-9		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	647 [M+Na]$^+$；RT：2.53 min。(LC-MS方法3)
64-10		2-(5-溴吡啶-3-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	606, 608；RT：2.66 (LC-MS方法034)
64-11		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-氯吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	585 [M+Na]$^+$；RT：2.78 min。(LC-MS方法3)
64-12		2-(3-溴-2-甲氧基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	625, 627 [M+Na]$^+$；RT：4.15 min。(LC-MS方法50)

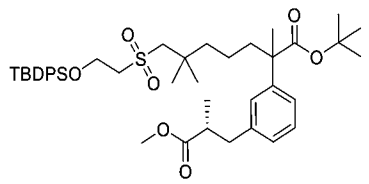
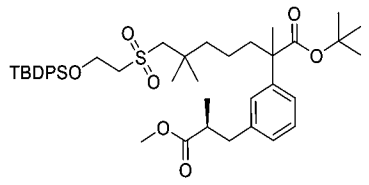
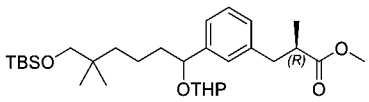
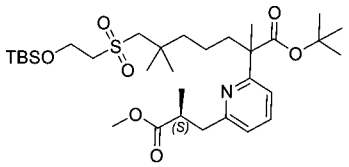
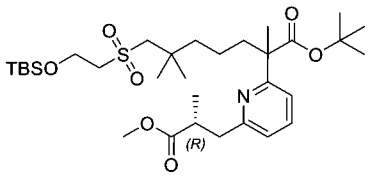
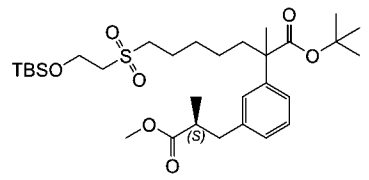
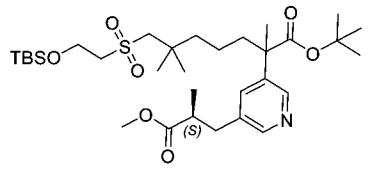
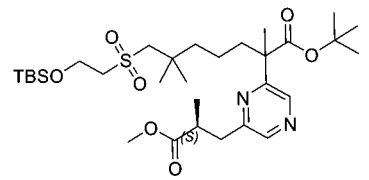
中間物65：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯

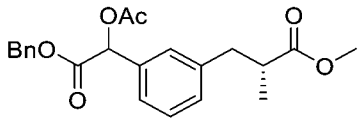


【0474】 將反應在手套箱中在乾燥氮氣之正壓下進行。向鋅粉(12.0 g，184 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(0.778 g，3.07 mmol)。在室溫下40分鐘之後，將混合物用(*S*)-3-碘-2-甲基丙酸甲酯(14.0 g，61.4 mmol)處理。使有機碘化鋅試劑再形成40分鐘，然後依次添加：SPhos (2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(1.26 g，3.07 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (1.40 g，1.53 mmol)及7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64，20.0 g，30.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。在此之後，將混合物從手套箱中取出，且通過矽藻土塞吸濾。將過濾劑用乙酸乙酯(約200 mL)沖洗，且將合併之濾液在水(600 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 200 mL)合併，用鹽水(2 x 200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。然後將溶液濃縮，得到殘留物，殘留物進行自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈淡琥珀色膠狀物之標題化合物(16.0 g，產率83%)。MS (ESI): 649 m/z [M+Na]+。

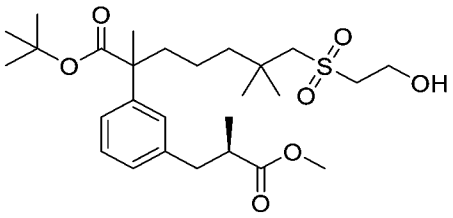
【0475】 根據針對中間物65描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
65-1		5-(3-(((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	678
65-2		(2S)-3-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)	543 (非鏡像異構物之混合物)

		氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	
65-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$
65-4		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	773 $[M+Na]^+$
65-5		(2R)-3-(3-(6-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	543 $[M+Na]^+$
65-6		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628
65-7		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628
65-8		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	621 $[M+Na]^+$；RT：2.35 min。(LC-MS方法3)
65-9		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	628；RT：2.16 min (LC-MS方法034)
65-10		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡嗪-2-基)-	629；RT：2.30 min。(LC-MS方法003)

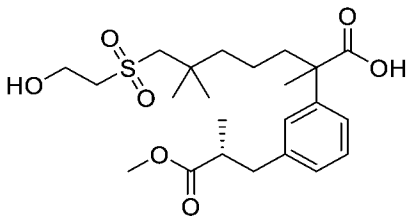
		2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	
65-11		(2R)-3-(3-(1-乙醯氧基-2-(苄氧基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	407 [M+Na]$^+$；RT：1.96 min。(LC-MS方法51)

中間物66：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0476】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物65，16.0 g，25.5 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加氯化氫在1,4-二噁烷中之4 M溶液(63.8 mL，255 mmol)。在室溫下三小時之後，將反應濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈膠黏固體之標題化合物(12.0 g，92%)。MS (ESI): 535 *m/z* [M+Na]$^+$。

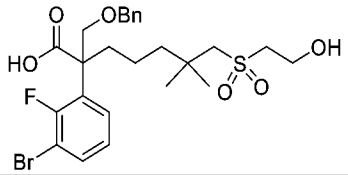
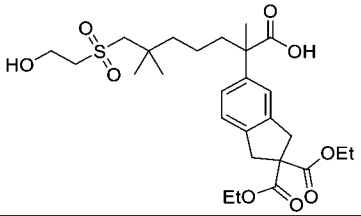
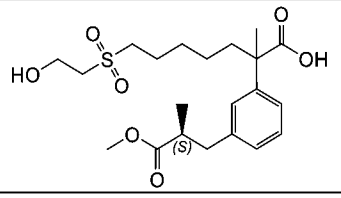
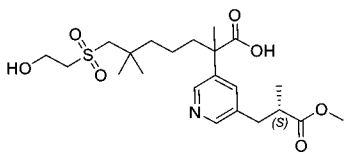
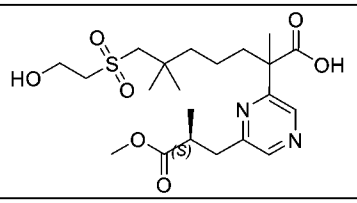
中間物67：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



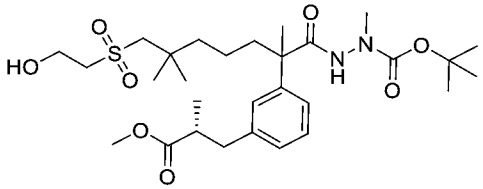
【0477】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物66，12.0 g，23.4 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(17.4 mL，25.9 g，227 mmol)。在室溫下兩小時之後，將混合物濃縮。殘留物進行自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-

60%乙酸乙酯之石油，持續40分鐘)。獲得呈淡琥珀色固體之標題化合物(9.11 g，85%)。MS (ESI): 479 m/z [M+Na]+。

【0478】 根據針對中間物67描述之程序製備以下中間物，從相應之中間物開始：

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
67-1		2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸	559, 561
67-2		2-(2,2-雙(乙氧基羰基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	563 $[M+Na]^+$
67-3		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2-甲基庚酸	451 $[M+Na]^+$；RT：0.95 min。(LC-MS方法3)
67-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(5-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-3-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458；RT：1.10 min (LC-MS方法023)
67-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡嗪-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	459；RT：1.43 min (LC-MS方法041)

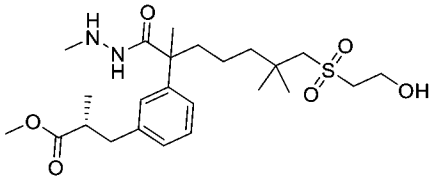
中間物68：2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0479】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物67，9.10 g，19.9 mmol)及1-甲基肼-甲酸三級丁

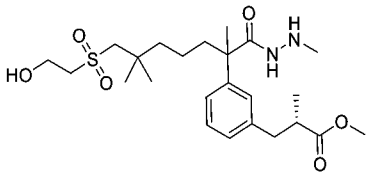
酯(3.25 mL，3.20 g，21.9 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基咪唑(5.73 g，69.9 mmol)，然後添加氯-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(5.59 g，19.9 mmol)。在室溫下一小時之後，將反應在乙酸乙酯(200 mL)及水(300 mL)之間分配。將有機層用額外份之水(1 x 300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺琥珀色膠狀物之標題化合物(10.0 g，產率86%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$。

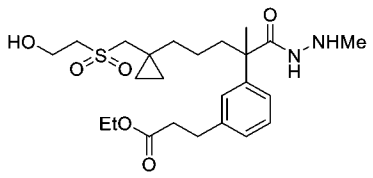
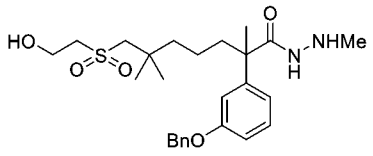
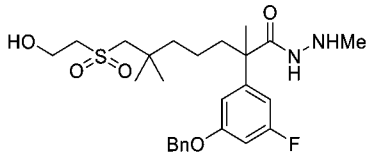
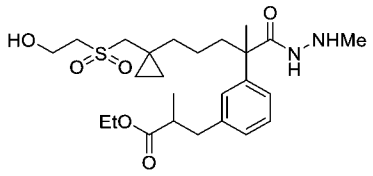
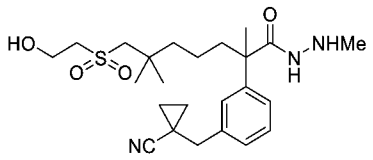
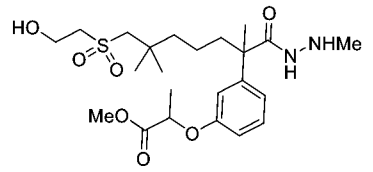
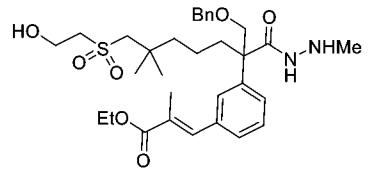
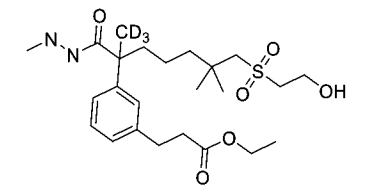
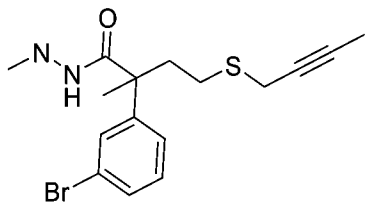
中間物69：(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯

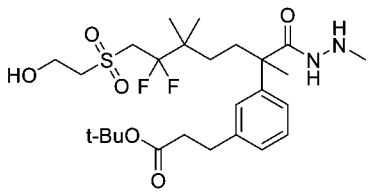
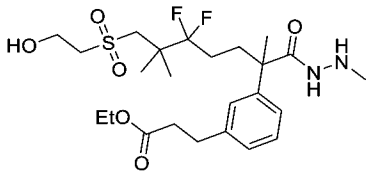
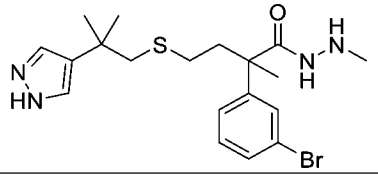
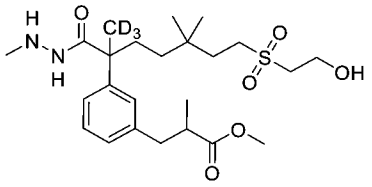
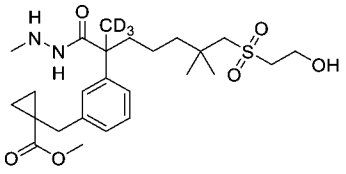
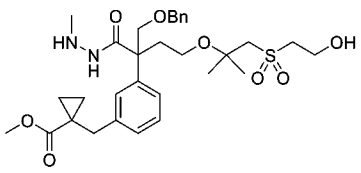


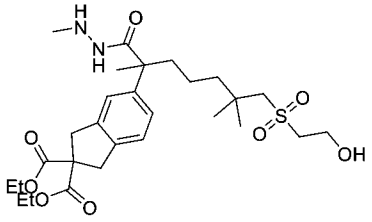
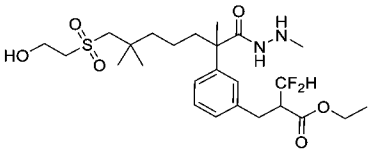
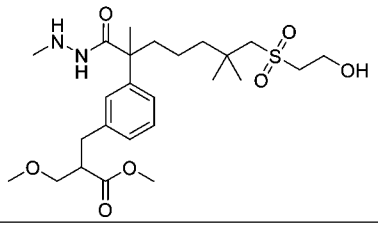
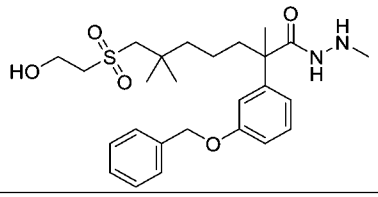
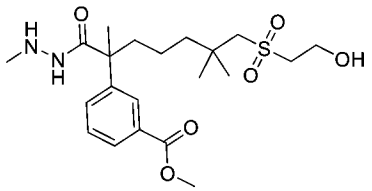
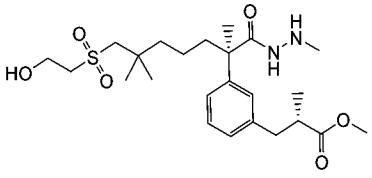
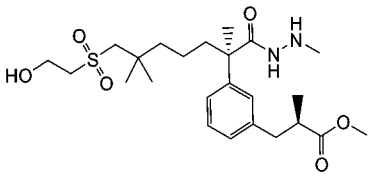
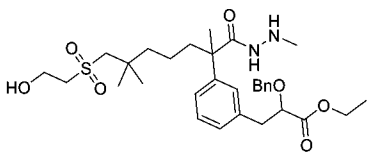
【0480】 向2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((*R*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物68，10.0 g，17.1 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(12.4 mL，18.5 mL，162 mmol)。在室溫下兩小時之後，將反應混合物濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺琥珀色固體之標題化合物(7.83 g，產率94%)。MS (ESI): 485 m/z [M+H]+。

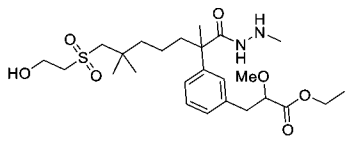
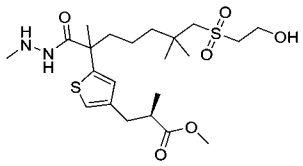
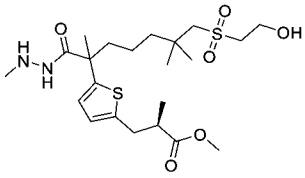
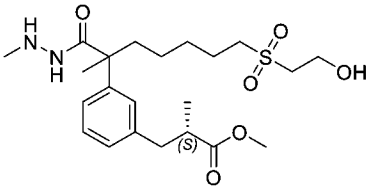
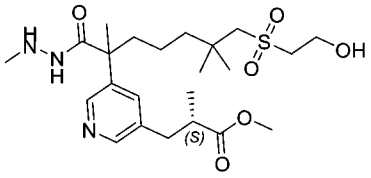
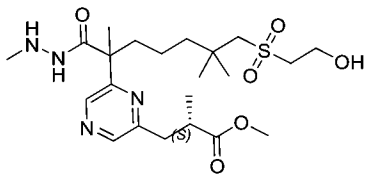
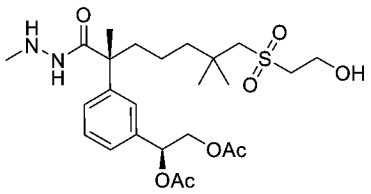
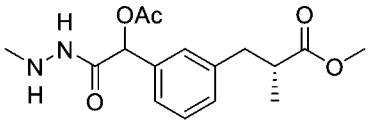
【0481】 基於針對中間物69及/或針對中間物59 – 68描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
69-1		(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485

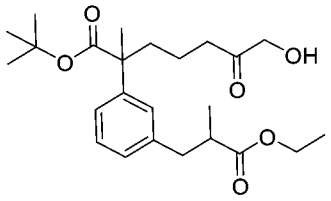
69-2		3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯	483
69-3		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	491
69-4		2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	509
69-5		3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯	497
69-6		2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	464
69-7		2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯氧基)丙酸甲酯	509 $[M+Na]^+$
69-8		(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯	603
69-9		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)丙酸乙酯	488
69-10		2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-N',2-二甲基丁烷醯肼	369, 371

69-11		3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸三級丁酯	549
69-12		3-(3-(5,5-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	521
69-13		2-(3-溴苯基)-N',2-二甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁烷醯肼	439
69-14		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	488
69-15		1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 4H), 3.05-3.00 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H) ppm。
69-16		1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	605

69-17		5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯	569
69-18		3,3-二氟-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3l3-丙酸乙酯	535
69-19		2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯	515
69-20		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	513.0 $[M+Na]^+$
69-21		3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯	443
69-22		(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485
69-23		(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485
69-24		2-(苄氧基)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯	591

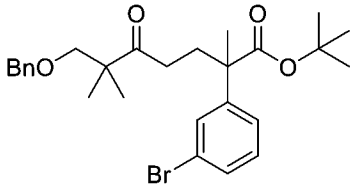
69-25		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲氧基丙酸乙酯	515
69-26		(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-3-基)-2-甲基丙酸甲酯	491 [M+H]+；RT 1.61 min。(LC-MS方法4)
69-27		(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	491 [M+H]+；RT 1.42 min。(LC-MS方法4)
69-28		(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	479 [M+Na]+；RT 1.40 min。(LC-MS方法3)
69-29		(2S)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯	486 $[M+H]^+$；RT：1.30 min。(LC-MS方法034)
69-30		(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	487 $[M+H]^+$；RT：1.26 min。(LC-MS方法041)
69-31		二乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯	529 $[M+H]^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法003)
69-32		(2R)-3-(3-(1-乙醯氧基-2-(2-甲基肼基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	323 $[M+H]^+$；RT：1.60 min。(LC-MS方法026)

中間物70：2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-7-羥基-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯



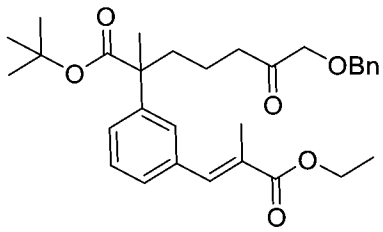
【0482】 向7-苄氧基-2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基)苯基]-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯(中間物70B，4 g，7.45 mmol)在乙醇(80 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，2 g)。將混合物在50℃下在氫氣下攪拌3小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(2 x 10 mL)沖洗。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題產物(3.22 g，產率96%)。MS (ESI): 421 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物70A：7-苄氧基-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸甲酯



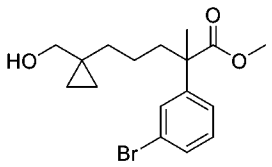
【0483】 在氬氣下向2-(3-溴苯基)丙酸三級丁酯(31 g，109 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，60 mL，120 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時。緩慢添加5-苄氧基-4,4-二甲基-戊-1-烯-3-酮(28.2 g，129 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，用飽和氯化銨(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(660 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題產物(20 g，37%)。MS (ESI): 525, 527 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物70B：7-苄氧基-2-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基)苯基]-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯



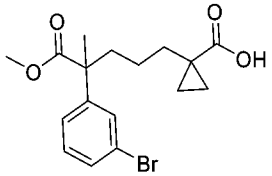
【0484】 向7-苄氧基-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基-庚酸三級丁酯(中間物70A，5.5 g，10.9 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(70 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(997 mg，3.28 mmol)、乙酸鈀(II) (245 mg，1.09 mmol)、2-甲基丙-2-烯酸乙酯(3.22 mL，32.8 mmol)及三乙胺(7.61 mL，54.6 mmol)。將混合物用氮氣吹掃且在120℃下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫且用水(250 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4 g，產率68%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物71：2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯



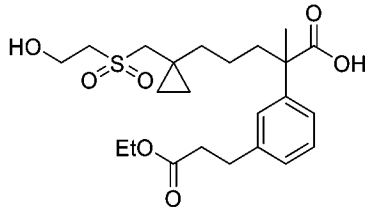
【0485】 在室溫下向1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸(中間物71A，19.2 g)之攪拌溶液中添加硼烷-四氫呋喃錯合物(1M在THF中，61.6 mL)，持續4小時。將混合物用水(70 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到透明固體之2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(14 g，77%產率)。MS (ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物71A：1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸



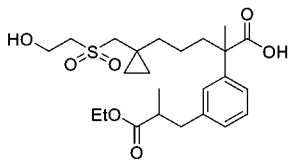
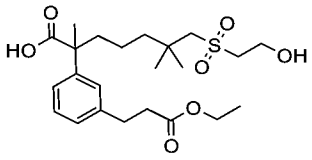
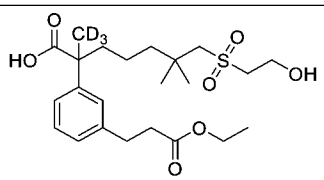
【0486】 在室溫下將1-(4-(3-溴苯基)-5-甲氧基-4-甲基-5-側氧基戊基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(中間物40A-1，21 g)用含氯化氫之1,4-二噁烷(4M，300 mL)處理4小時。將溶劑移除，且獲得呈透明固體之標題化合物(19.2 g，產率84%)。固體不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 391, 393 *m/z* $[M+Na]^+$。

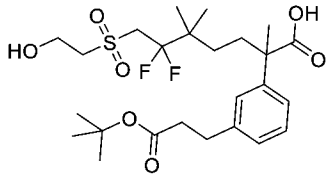
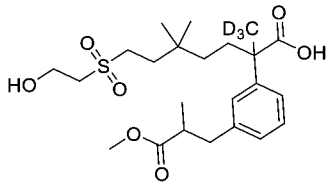
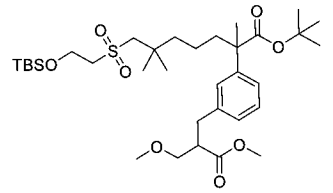
中間物72：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



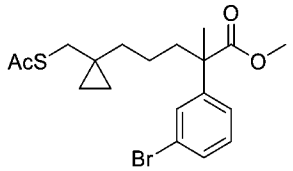
【0487】 將(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸(中間物55A)更換為(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸(中間物72E，1.1 g)，使用針對中間物55描述之程序製備標題化合物(1.0 g，90%產率)，白色固體。MS (ESI): 477 m/z [M+Na]+。

【0488】 基於針對中間物72及/或針對中間物72A至中間物72E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
72-1		2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸	491 $[M+Na]^+$
72-2		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 $[M+Na]^+$
72-3		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	482 $[M+Na]^+$

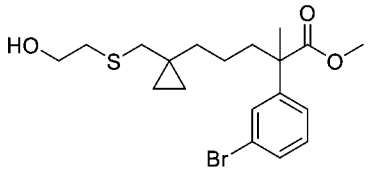
72-4		2-(3-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基庚酸	543 $[M+Na]^+$
72-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	482 $[M+Na]^+$
72-6		7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	679 $[M+Na]^+$

中間物72A：5-(1-((乙醯基硫基)甲基)環丙基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯



【0489】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物60)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(羥甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物61，13 g)，使用針對中間物61描述之程序製備呈油狀物分離之標題化合物(11 g，70%)。MS (ESI): 413, 415 *m/z* $[M+H]^+$。

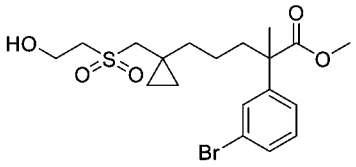
中間物72B：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)硫基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯



【0490】 將7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物61)更換為5-(1-((乙醯基硫基)甲基)環丙基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基戊酸甲酯(中間物72A，9 g)，使用針對中間物62描述之程序製備呈油狀物分離之標題化合物(7 g，77%)。MS (ESI): 437, 439 *m/z* $[M+Na]^+$。

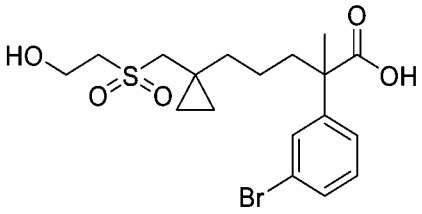
中間物72C：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸

甲酯



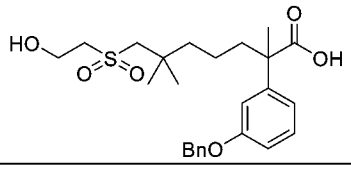
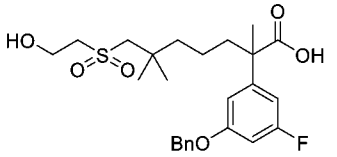
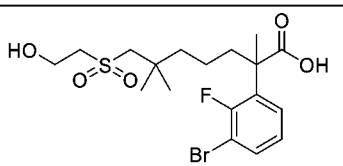
【0491】 將7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物62)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)硫基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯，使用針對中間物63描述之程序製備呈白色固體分離之標題化合物(7 g，90%產率)。MS (ESI): 447, 449 *m/z* $[M+H]^+$。

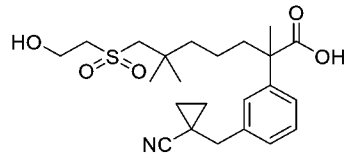
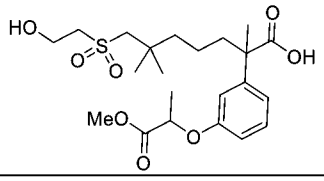
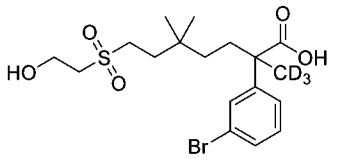
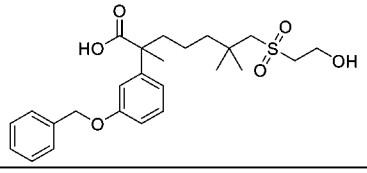
中間物72D：2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



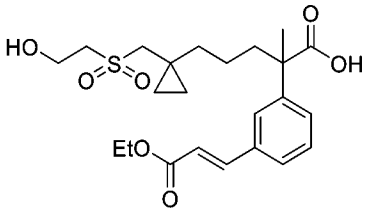
【0492】 將2-(3-溴苯基)-2-((3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)丙-3,3,3-d_3酸甲酯(中間物58B)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸甲酯(6.2 g)，使用針對中間物58C描述之程序製備呈白色固體分離之標題化合物(5.5 g，91%產率)。MS (ESI): 455, 457 m/z [M+Na]+。

【0493】 基於針對中間物72D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
72D-1		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	485 $[M + Na]^+$
72D-2		2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	481
72D-3		2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	475, 477 $[M + Na]^+$

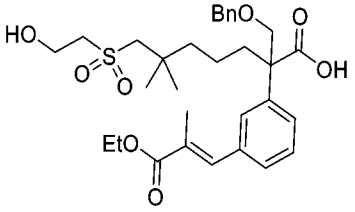
72D-4		2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	458.2 [M + Na]+
72D-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)氧基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	459
72D-6		2-(3-溴苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(甲基-d3)庚酸	460, 462 [M+Na]+
72D-7		2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	485 [M+Na]+

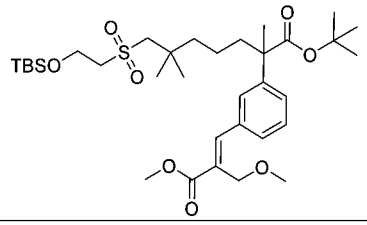
中間物72E：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸



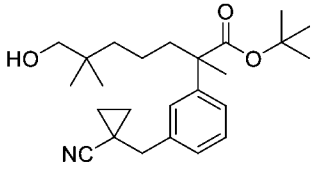
【0494】 將7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物17B)更換為2-(3-溴苯基)-5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基戊酸(1.9 g)，使用針對中間物55A描述之程序製備呈亮黃色油狀物分離之標題化合物(1.1 g，65%產率)。MS (ESI): 453 m/z [M+H]+。

【0495】 基於針對中間物72E描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]+
72E-1		(E)-2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸	497 [M + Na]+

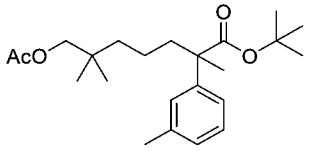
72E-2		(E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	677 [M + Na]$^+$

中間物73：2-(3-((1-氰基環丙基)甲基)苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0496】 在15分鐘內向環丙腈(6.7 g，99.9 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (49.9 mL，99.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時且用7-乙醯氧基-2-(3-(溴甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物73B，13 g，28.5 mmol)處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.3 g，產率13.4%)。MS(ESI): 422 *m/z* [M+Na]$^+$。

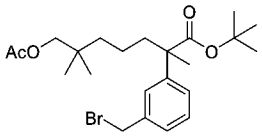
中間物73A：7-乙醯氧基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯



【0497】 在室溫下向對甲苯磺酸(796 mg，4.19 mmol)在乙酸酐(100 mL)中之攪拌溶液中添加7-羥基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯(中間物60-1，14 g，41.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用四氫呋喃(100 mL)及水(100 mL)稀釋且攪拌隔夜。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉中和至pH約8，然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙

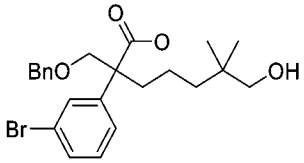
酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(15 g，產率95%)。MS(ESI): 399 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物73B：7-乙醯氧基-2-(3-(溴甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



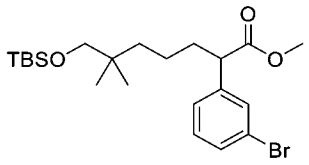
【0498】 向7-乙醯氧基-2,6,6-三甲基-2-(間甲苯基)庚酸三級丁酯(中間物73A，1.5 g，3.98 mmol)在四氯化碳(120 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(709 mg，3.98 mmol)及偶氮二異丁腈(65.4 mg，0.398 mmol)。將反應在氮氣氛圍下回流2小時。將混合物用水(200 mL)稀釋，用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，產率77.4%)。MS(ESI): 477 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸



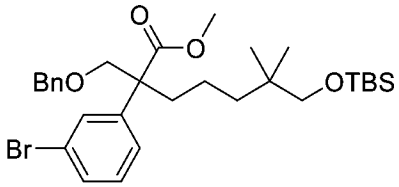
【0499】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74C，65 g，140 mmol)在四氫呋喃(400 mL)及甲醇(200 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物水溶液(140 mL，420 mmol，3M在水中)。將反應在60°C下攪拌30小時。將混合物用1M鹽酸酸化至pH = 4，用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(500 mL x 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(60 g，產率95.2%)。MS(ESI): 449, 451 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物74A：2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯



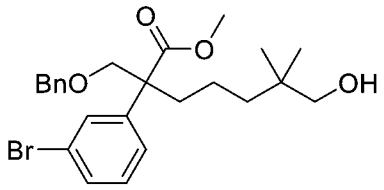
【0500】 向2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(50 g，218 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，131 mL，262 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加三級丁基((5-碘-2,2-二甲基戊基)氧基)二甲基矽烷(中間物29C-1，81.7 g，229 mmol)進行處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水(600 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取，用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(80 g，產率80.1%)。MS(ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74B：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯



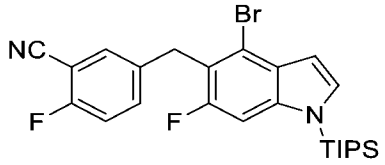
【0501】 在15分鐘內向2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74A，80 g，175 mmol) 在四氫呋喃(500 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2.0 M，105 mL，210 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後滴加苄基氯甲基醚(30.1 g，192 mmol)進行處理。將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後用水(500 mL)淬滅且濃縮以移除四氫呋喃。將殘留物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(85 g，產率84%)。MS(ESI): 599 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物74C：2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-羥基-6,6-二甲基庚酸甲酯



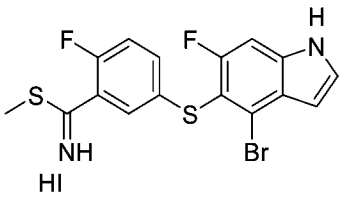
【0502】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-6,6-二甲基庚酸甲酯(中間物74B，85 g，147 mmol)在四氫呋喃(400 mL)中之溶液中添加四*正*丁基氟化銨(441 mL，441 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯(800 mL)稀釋，用水(3 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(65 g，產率95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.13-0.95 (m, 2H), 0.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H) ppm。

中間物75：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯甲腈



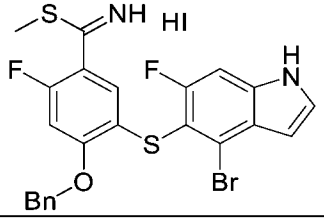
【0503】 在氮氣氛圍下向乙酸(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-氰基-4-氟苯基)甲酯(中間物57C-1，7.5 g，13.4 mmol)在氯仿(75 mL)中之攪拌溶液中添加溴化銦(III) (0.237 g，0.67 mmol)及三乙基矽烷(8.53 mL，53.4 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌8小時。溶液從無色變為黃色，然後變為橙色。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，然後用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(2.25 g，產率：33%)。MS(ESI): 503, 505 *m/z* $[M+H]^+$，RT：3.38分鐘(LC-MS方法10)。

中間物76：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽

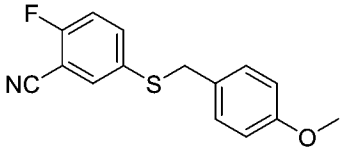


【0504】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺(中間物76D，2.6 g，6.51 mmol)在丙酮(30 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(2.03 mL，32.6 mmol)。將混合物回流2小時，然後濃縮，得到呈固體之標題化合物(3.52 g，產率100%)。產物不經進一步純化即使用。MS(ESI): 413 *m/z* $[M+H]^+$。

【0505】 基於針對中間物76描述之程序製備以下中間物。

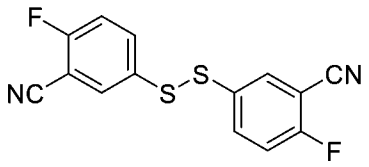
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
76-1		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽	519, 521；RT：2.19 min。(LC-MS方法040)

中間物76A：2-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫基]苯甲腈



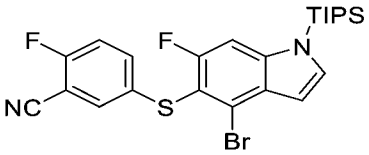
【0506】 向5-溴-2-氟-苯甲腈(27 g，135 mmol)及(4-甲氧基苯基)甲硫醇(25 g，162 mmol)在二噁烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(6.18 g，6.75 mmol)、Xantphos (7.81 g，13.5 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(46.2 mL，270 mmol)。將反應用氮氣吹掃且在100°C下攪拌隔夜。將混合物濃縮，且殘留物藉由自動急速層析法(2 x 330 g矽膠管柱，含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題產物(25 g，產率67.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.549-7.44 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm。

中間物76B：5-[(3-氰基-4-氟-苯基)二硫基]-2-氟-苯甲腈



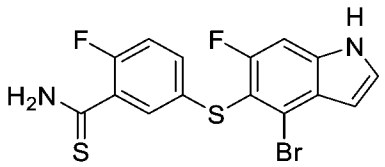
【0507】 向2-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫基]苯甲腈(中間物76A，25 g，91.5 mmol)在茴香醚(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(100 mL)。將混合物在50℃下攪拌隔夜，然後濃縮。向油狀殘留物在二甲亞碸(13 mL)中之攪拌溶液中添加碘(1.16 g，4.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將混合物用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(8.8 g，63.2%)。MS(ESI): 327, 329 *m/z* $[M+Na]^+$。

中間物76C：5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈



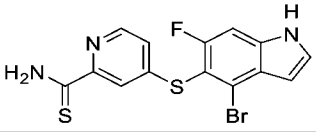
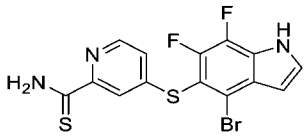
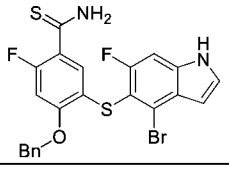
【0508】 向 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物57A，4.8 g，13 mmol)在四氫呋喃(65 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，13 mL，26 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後用5-[(3-氰基-4-氟-苯基)二硫基]-2-氟-苯甲腈(中間物76B，5.92 g，19.4 mmol)處理。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後升溫至室溫持續1小時且用飽和氯化銨(150 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(4.3 g，63.6%)。MS(ESI): 521 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物76D：5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺

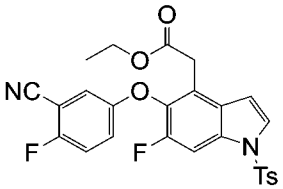


【0509】 向5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈(中間物76C，4.3 g，8.24 mmol)在*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鎂(2.35 g，24.7 mmol)、硫氫化鈉(2.77 g，49.5 mmol)及水(1.78 g，98.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(150 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(2.6 g，79%)。MS(ESI): 399 m/z [M+H]+。

【0510】 基於針對中間物76D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
76D-1		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺	382, 384
76D-2		4-((4-溴-6.7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺	400, 402 $[M+H]^+$；RT：1.93 minutes；(LC-MS方法023)
76D-3		4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺	505, 507 $[M+H]^+$；RT：2.30 minutes；(LC-MS方法040)

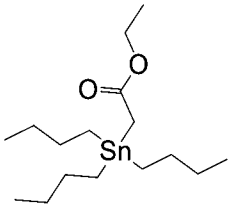
中間物77：2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0511】 在手套箱中，將5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物3，8 g，16 mmol)、2-(三丁基錫烷基)乙酸乙酯(中間物77A，

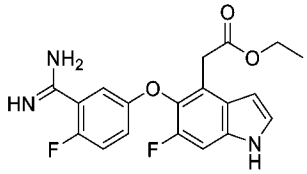
15.06 g，40 mmol)、溴化鋅(7.2 g，32 mmol)及雙三*鄰*甲苯基膦二氯化鈀(II) (1.26 g，1.6 mmol)溶解在乾燥N,N-二甲基甲醯胺(65 mL)中。將混合物在100℃下攪拌隔夜，用水淬滅且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.6 g，55%)。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物77A：2-(三丁基錫烷基)乙酸乙酯



【0512】 向二環己基胺(3.32 mL，16.7 mmol)在四氫呋喃(83.5 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加*正*丁基鋰(6.7 mL，16.7 mmol，2.5M在四氫呋喃中)。將溶液攪拌15分鐘，然後添加乙酸乙酯(1.64 mL，16.7 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，用三*正*丁基氯化錫(5 g，15.4 mmol)在四氫呋喃(33.4 mL)中之溶液處理，且在-78℃下再攪拌1小時。然後將反應混合物用石油醚(1000 mL)稀釋，再用飽和檸檬酸(500 mL)、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色液體之粗標題化合物(6.26 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.31 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 7H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 5H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H) ppm。

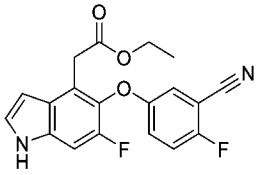
中間物78：2-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0513】 向2-(5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78C，1.546 g，3.59 mmol)在乙酸(8 ml)中之攪拌溶液中添

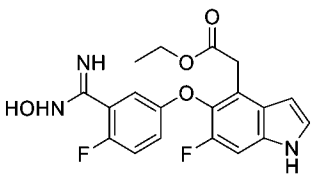
加10%碳載鈀(160 mg)，且將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。將混合物通過矽藻土過濾，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，且用碳酸氫鈉水溶液(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到殘留物，殘留物藉由矽膠管柱層析法(含10-20%甲醇之二氯甲烷)純化，得到標題化合物(0.87 g，66%)。MS (ESI): 374 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物78A：2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0514】 向2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物77，2.7 g，5.29 mmol)在四氫呋喃(27 ml)中之攪拌溶液中緩慢添加四丁基氟化銨(1M)在四氫呋喃(32 ml，32 mmol)中之溶液。在添加期間，溶液之顏色從黃色變為綠色，然後最終變為棕色。將棕色混合物在氬氣下在75℃下攪拌隔夜。添加水且將混合物用乙酸乙酯(3 x 60 ml)萃取。將合併之有機相用水洗滌、經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含0-25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.42 g，76%)。MS (ESI): 357 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (br s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

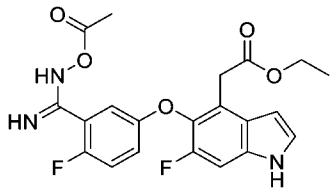
中間物78B：2-(6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



【0515】 向2-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78A，1.42 g，3.99 mmol)在甲醇(15 ml)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(0.83 g，

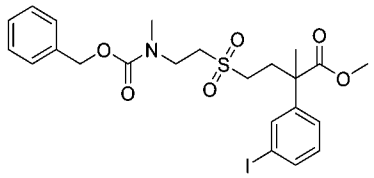
11.97 mmol)及三乙胺(8.1 ml，11.97 mmol)。將黃色懸浮液在氬氣下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮，然後在乙酸乙酯(40 mL)及水(20 mL)之間分配。將有機層用硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(1.55 g，100%)。MS (ESI): 390 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

中間物78C：2-(5-(3-(N-乙醯氧基胺基甲醯基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯



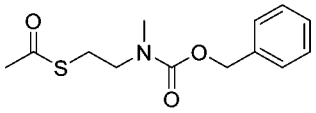
【0516】 向2-(6-氟-5-(4-氟-3-(N-羥基胺基甲醯基)苯氧基)-1*H*-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78B，1.81 g，4.64 mmol)在乙酸(16 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加乙酸酐(0.71 g，6.96 mmol)。將黃褐色溶液在氬氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。將混合物濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(30 ml)中，用飽和碳酸氫鈉溶液(3 x 20 mL)及水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(1.55 g，90%)。MS(ESI): 432 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

中間物79：4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯



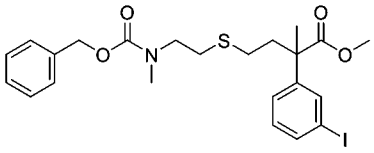
【0517】 向4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物79B，4.1 g，7.58 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸 (3.27 g，18.95 mmol)。將混合物在室溫下攪拌兩小時，然後用乙酸乙酯(50 ml)稀釋。然後將溶液用碳酸氫鈉水溶液(100 ml)、水及鹽水洗滌。將分離之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得呈無色油狀物之標題化合物(4.1 g，94%產率)。MS(ESI): 574 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物79A：硫代乙酸S-(2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)酯



【0518】 向甲磺酸2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙酯(27.7 g，96.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 ml)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加含硫代乙酸鉀(22.05 g，193 mmol)之水(100 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用氯化鋰水溶液(3 x 50 ml)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(22.4 g，87%)。MS(ESI): 268 *m/z* $[M+H]^+$。

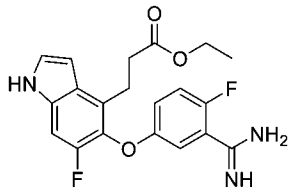
中間物79B：4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0519】 將4-溴-2-(3-碘苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物16-1，4.1 g，10.3 mmol)及硫代乙酸S-(2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)酯(中間物79A，4.1 g，15.5 mmol)在乾燥甲醇(30 ml)中之溶液用氬氣沖洗持續10分鐘。然後在0°C下滴加含甲醇鈉之甲醇(5.5M，2.87 ml，15.5 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌隔

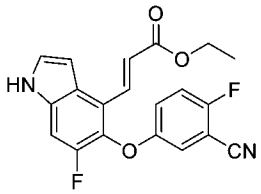
夜，用飽和氯化銨淬滅，且濃縮以移除甲醇。將殘留物水溶液在乙酸乙酯(200 ml)及水之間分配。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/石油醚 = 1/4)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(3.9 g，69.8%產率)。MS(ESI): 542 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物80：3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙酸乙酯



【0520】 向(*E*)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80B，1.39 g，3.6 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(1 mL)及10%碳載鈀(0.3 g)。將懸浮液在室溫下在氫氣氛圍下攪拌16小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用四氫呋喃(25 mL)沖洗。將濾液濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(150 mL)中，用飽和碳酸氫鈉、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(1.3 g，94%)。MS (ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$。

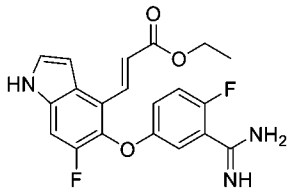
中間物80A：(*E*)-3-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



【0521】 向5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物6，2.6 g，7.47 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中依次添加丙烯酸乙酯(1.2 g，14.94 mmol)、三(*鄰*甲苯基)膦(364 mg，1.49 mmol)、乙酸鈀(II) (136 mg，0.747 mmol)及三乙胺(4 mL，37.35 mmol)。將反應藉由氮氣鼓泡脫氣，然後在125℃下加熱隔夜。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.3 g，47%)。MS (ESI): 369

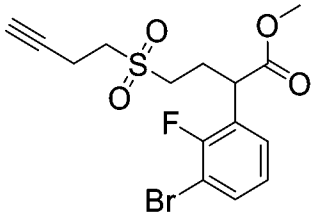
m/z $[M+H]^+$。

中間物80B：(E)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



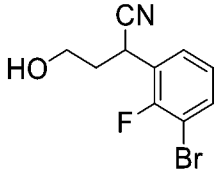
【0522】 向(*E*)-3-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1*H*-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80A，2.02 g，5.5 mmol)在四氫呋喃(55 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1M在四氫呋喃中，55 mL，55 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用水(150 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之粗標題化合物(1.4 g，66%)。MS (ESI): 386 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丁酸甲酯



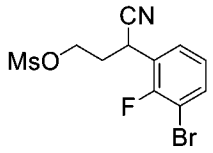
【0523】 將2-(3-溴-2-氟-苯基)-4-丁-3-炔基磺醯基-丁腈(中間物81D，2 g，5.58 mmol)、硫酸(98%，10 ml)及50 mL甲醇之混合物在80°C下攪拌48小時。將甲醇藉由蒸發移除，且添加15 mL水。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.62 g，74%)。MS (ESI): 391, 393 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81A：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-羥基丁腈



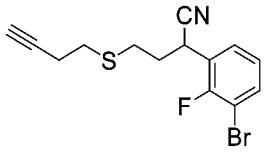
【0524】 將2-(3-溴-2-氟-苯基)-4-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-丁腈(中間物16-2，700 mg，1.88 mmol)在5 mL含氯化氫之1,4-二噁烷(4N)中之溶液在0°C下攪拌30分鐘。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(319 mg，66%)。MS (ESI): 258, 260 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81B：甲磺酸3-(3-溴-2-氟苯基)-3-氰基丙酯



【0525】 向2-(3-溴-2-氟苯基)-4-羥基丁腈(中間物81A，1.05 g，4.07 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加三乙胺(823 mg，8.14 mmol)及甲磺醯氯(699 mg，6.1 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用水(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.36 g，99%)。MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+Na]^+$。

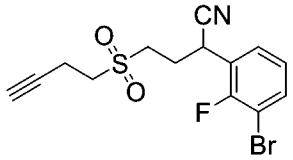
中間物81C：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基硫基)丁腈



【0526】 向甲磺酸3-(3-溴-2-氟苯基)-3-氰基丙酯(中間物81B，1.0 g，0.3 mmol)及硫代乙酸S-(丁-3-炔-1-基)酯(57.2 mg，0.45 mmol)在10 mL甲醇中之攪拌溶液中鼓泡氬氣持續20分鐘，然後滴加甲醇鈉(5.4 M在甲醇中，0.1 mL，0.54 mmol)進行處理。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速矽膠管柱層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀

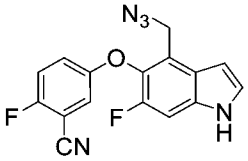
物之標題化合物(904 mg，34.2%)。MS (ESI): 326, 328 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物81D：2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丁腈



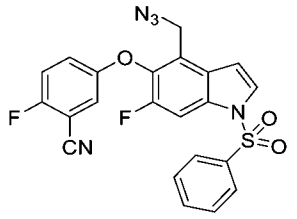
【0527】 向2-(3-溴-2-氟苯基)-4-(丁-3-炔-1-基硫基)丁腈(中間物81C，5.48 g，8.4 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加間氯過氧苯甲酸 (4.35 g，25.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用飽和亞硫酸氫鈉(3 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3 g，50%)。MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物82：5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



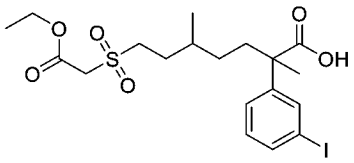
【0528】 向5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物82A，5.6 g，2.614 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.22 g，23.3 mmol)。將反應混合物在60°C下加熱1小時，然後濃縮以移除甲醇。將殘留物在乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)之間分配。將有機層及另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯=10:0至1:1)純化，得到標題化合物(3.5 g，96%)。MS (ESI): 326 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物82A：5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



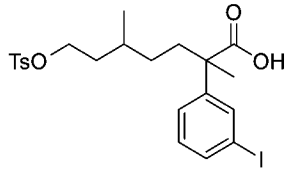
【0529】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，6.0 g，11.628 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(732 mg，23.256 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，用水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(5.2 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 466 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物83：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸



【0530】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸(中間物83B，2.5 g，粗品)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(1.5 g)及過氧化氫(35%在水中，10 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(40 mL)淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用飽和硫代硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1-3/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.72 g，75%，2個步驟)。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.75分鐘。(LC-MS方法012)

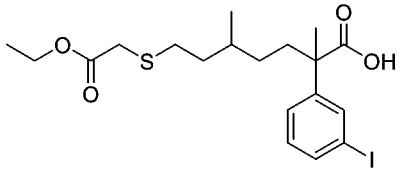
中間物83A：2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸



【0531】 向2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯(中間物16-3，14.2 g，26.1 mmol)在四氫呋喃/甲醇(3/1，100 mL)中之攪拌溶液中添加氫

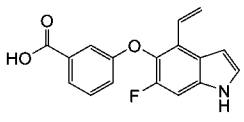
氧化鋰(2.51 g，104 mmol)在水(10 mL)中之溶液。將混合物在45℃下攪拌3小時，然後濃縮。將殘留物在水(100 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與其他乙酸乙酯萃取物(50 mL)合併，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以回收呈黃色油狀物之起始材料2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸甲酯(中間物16-3，8 g)。將水相用1N鹽酸酸化至pH約5且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1-3/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.9 g，67%)。MS (ESI): 531 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘。(LC-MS方法012)

中間物83B：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基庚酸



【0532】 向2-(3-碘苯基)-2,5-二甲基-7-(甲苯磺醯基氧基)庚酸(中間物**83A**，2.0 g，3.77 mmol)及乙醇鈉(0.77 g，11.3 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加2-巰基乙酸乙酯(0.54 g，4.53 mmol)。將混合物在氬氣下在80℃下攪拌45分鐘，然後冷卻至室溫且用水稀釋。將水相用1N鹽酸酸化至pH約5且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(2.5 g，粗品)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 479 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.72分鐘。(LC-MS方法012)

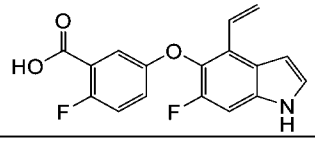
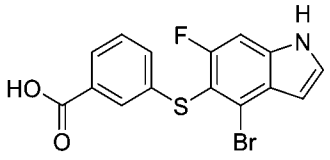
中間物84：3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸



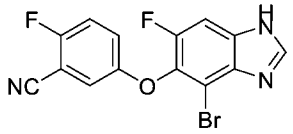
【0533】 向3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-2，6 g，21.6 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀水溶液(21.6 mL，3 M在水中)。將混合物回流18小時，冷卻至室溫，且用2N鹽酸調節至pH約6。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈黃色固體之標題化合物(6 g，94%)。MS (ESI): 298 *m/z* $[M+H]^+$，

滯留時間：1.96分鐘。(LC-MS方法017)

【0534】 基於與針對中間物84描述之相同程序製備以下中間物。

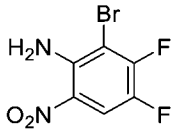
中間物.編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
84-1		2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸	316
84-2		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸	366, 368 *m/z* $[M+H]^+$；RT：1.19 min；(LC-MS方法27)

中間物85：5-((4-溴-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0535】 向5-(3-胺基-2-溴-6-氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物**85B**，15 g，40.5 mmol)在異丙醇(120 mL)中之攪拌溶液中添加鐵(22.6 g，405 mmol)，然後添加氯化銨(21.7 g，405 mmol)及甲酸(60 mL)。將混合物在85°C下攪拌4小時且濃縮。將殘留物在100 mL水及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物從乙酸乙酯/石油醚(1/1)之混合物中結晶，得到呈黃色固體之標題化合物(11.3 g，77%產率)。MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘。(LC-MS方法011)

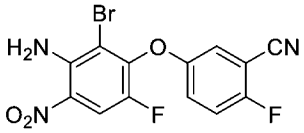
中間物85A：2-溴-3,4-二氟-6-硝基苯胺



【0536】 向4,5-二氟-2-硝基-苯胺(17.4 g，0.1 mol)在乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中滴加溴(32 g，0.2 mol)。將混合物在55°C下攪拌3小時，然後冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且過濾。將收集之固體乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(22 g，87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.42 (br,

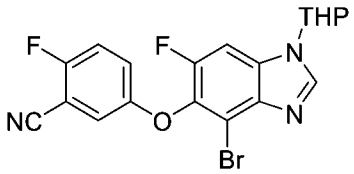
2H) ppm。

中間物85B：5-(3-胺基-2-溴-6-氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



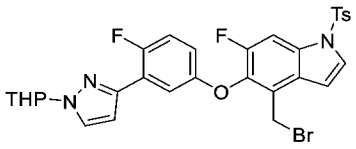
【0537】 向2-溴-3,4-二氟-6-硝基苯胺(中間物**85A**，25.3 g，0.1 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-羥基-苯甲腈(14.4 g，0.105 mol)及碳酸鉀(27.6 g，0.2 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之混合物結晶，且將收集之固體乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(33.5 g，88%)。MS (ESI): 370, 372 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物86：5-((4-溴-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



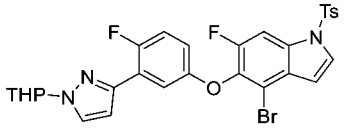
【0538】 向5-((4-溴-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物85，20 g，55.2 mmol)在四氫呋喃(280 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(18.6 g，221 mmol)，然後添加對甲苯磺酸(476 mg，2.76 mmol)。將混合物回流隔夜，然後濃縮。將殘留物在乙酸乙酯/石油醚中重結晶，得到呈淺黃色固體之標題化合物(21 g，產率88%)。MS (ESI): 434, 436 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物87：4-(溴甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



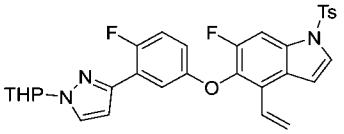
【0539】 向(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四 氫-2H-吡 喃-2-基)-1H-吡 唑-3-基)苯 氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇(中間物87D，400 mg，0.69 mmol)在二氯甲烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(1.5 eq.，266 mg)及N-溴琥珀醯亞胺(181 mg，1.0 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，然後用飽和亞硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速管柱層析法(12 g矽膠管柱，含20%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(380 mg，84%)。MS (ESI): 642, 644 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.19分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。

中間物87A：4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚



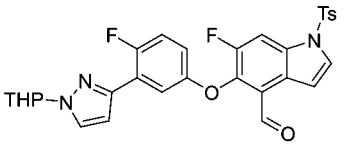
【0540】 向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，4.0 g，7.35 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(253 mg，1.47 mmol)及3,4-二氫-2H-吡喃(2.47 g，29.4 mmol)。將反應在40°C下攪拌3小時，用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/ (乙酸乙酯:二氯甲烷 = 1:1) = 1:0至10:1]純化，得到呈白色固體之標題化合物(4.44 g，96%)。MS (ESI): 628, 630 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.25分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法020)。

中間物87B：6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚



【0541】 向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物87A，1.7 g，2.7 mmol)在1,4-二噁烷(32 mL)及水(8 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.92 mL，5.41 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵]二氯化鈀(II) (198 mg，0.27 mmol)及碳酸銫(1.76 g，5.41 mmol)。將混合物在氮氣下在100℃下攪拌16小時，冷卻至環境溫度，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/(乙酸乙酯:二氯甲烷＝1:1)＝1:0至20:1]純化，得到呈白色固體之標題產物(1.4 g，90%)。MS (ESI): 576 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物87C：6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲醛

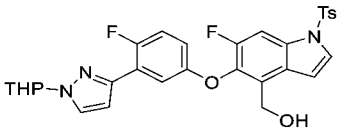


【0542】 向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物87B，1.65 g，25.8 mmol)在丙酮(22.5 mL)及水(7.5 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四氧化鋨(32.8 mg，0.13 mmol)及4-甲基嗎啉N-氧化物(1.61 mL，7.73 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和亞硫酸鈉(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物1-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙烷-1,2-二醇(1.57 g，2.32 mmol)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0543】 向上述殘留物(1.57 g，2.32 mmol)在丙酮(30 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(1.66 g，7.75 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小

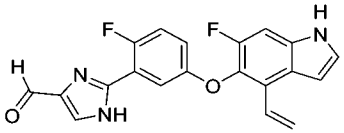
時，用亞硫酸鈉溶液(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法[40 g矽膠管柱，石油醚/(乙酸乙酯:二氯甲烷=1:1)=1:0至20:1]純化，得到呈白色固體之標題產物(1.33 g，99%)。MS (ESI): 578 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.51分鐘，純度：98% (254 nm) (LC-MS方法025)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 5.41 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H) ppm。

中間物87D：(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇



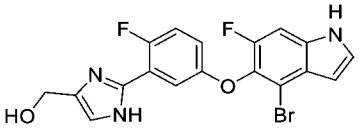
【0544】 向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲醛(中間物87C，1.33 g，2.3 mmol)在乙醇(5 mL)、四氫呋喃(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(175 mg，4.6 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含25%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.2 g，90%)。MS (ESI): 580 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.82分鐘，純度：98% (254 nm) (LC-MS方法020)。

中間物88：2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醛



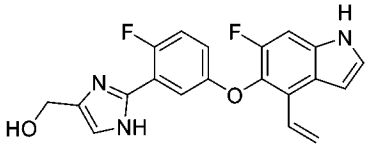
【0545】 向(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間物88B，10 g，27.2 mmol)在四氫呋喃(500 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(23.7 g，272 mmol)。將混合物在20℃下攪拌16小時，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(9.5 g，95.5%)。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物88A：(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇



【0546】 向1,3-二羥基丙-2-酮(11.6 g，129 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物10-6，31.5 g，86 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮 (400 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(23 g，430 mmol)及氨(濃，18 mol/L，191 mL)。將混合物在80℃下攪拌2小時，冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。將合併之有機層用5%氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(34 g，94.1%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 420, 422 *m/z* $[M+H]^+$

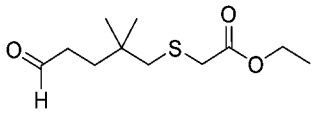
中間物88B：(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇



【0547】 向(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間物88A，33 g，78.5 mmol)在1,4-二噁烷(800 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(24.19 g，157 mmol)、碳酸銫(51.3 g，158 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(5.13 g，6.28 mmol)。將反應混合物在氬氣下在100℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用水(400 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 800 mL)萃取。

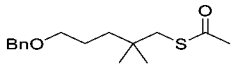
將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱(己烷:乙酸乙酯＝5:1至1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(27 g，93.6%)。MS (ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89：2-((2,2-二甲基-5-側氧基戊基)硫基)乙酸乙酯



【0548】 向2-(5-羥基-2,2-二甲基-戊基)硫基乙酸乙酯(中間物89C，2 g，8.53 mmol)在二氯甲烷(60 mL)及二甲亞碸(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(2.59 g，25.6 mmol)，然後添加三氧化硫吡啶錯合物(3.4 g，21.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.98 g，99.9%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.36 – 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H)。

中間物89A：硫代乙酸S-(5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)酯

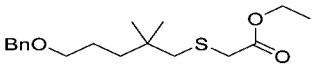


【0549】 向5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊-1-醇(2 g，9 mmol)及三乙胺(1.82 g，18 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加甲磺醯氯(2.06 g，18 mmol)。將反應混合物在20°C下攪拌3小時，然後用冷水(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗甲磺酸5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊酯(2.6 g，98.7%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0550】 向上述甲磺酸5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊酯(2.6 g，99%)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.13 g，45 mmol)。將反應混合

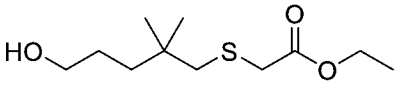
物在90°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.2 g，87.2%，兩個步驟)。MS (ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89B. 2-((5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯



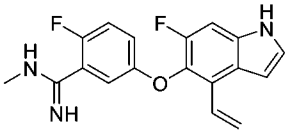
【0551】 向硫代乙酸S-(5-苄氧基-2,2-二甲基-戊基)酯(中間物89A，5 g，17.8 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加乙醇鈉(1.82 g，26.7 mol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後用2-溴乙酸乙酯(4.47 g，26.7 mmol)處理。在室溫下攪拌2小時之後，將溶劑移除。將殘留物溶解在200 mL乙酸乙酯中。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之殘留物藉由急速管柱純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5 g，86.4%)。MS (ESI): 325 *m/z* $[M+H]^+$。

中間物89C. 2-((5-羥基-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯



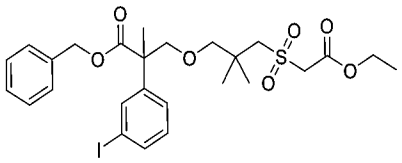
【0552】 向2-((5-(苄氧基)-2,2-二甲基戊基)硫基)乙酸乙酯(中間物89B，4 g，12.3 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三甲基碘矽烷(4.93 g，24.7 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之2-(5-羥基-2,2-二甲基-戊基)硫基乙酸乙酯(2.34 g，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 – 4.09 (m, 2H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 6H)。

中間物90：2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒



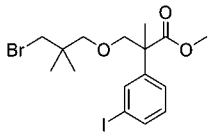
【0553】 在氬氣下向甲胺鹽酸鹽(30.1 g，446 mmol)在甲苯(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加三甲基鋁(2 M在己烷中) (203 mL，405 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用含2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物6-1，6 g，20.3 mmol)之甲苯(100 mL)處理。將混合物在120°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(1000 mL)淬滅，且通過矽藻土過濾以移除沉澱。將濾液用乙酸乙酯(2 x 600 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷(含0.5%濃氨水))純化，得到呈固體之標題化合物(4 g，60%)。MS (ESI): 328 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物91：3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



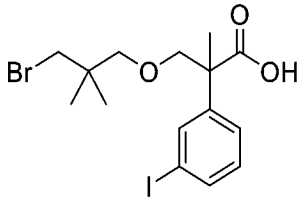
【0554】 向3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91E，7.7 g，13.2 mmol)在甲醇(300 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(15.4 g，12.5 mmol)及過氧化氫(30%在水中，77 mL)。將混合物在0°C下攪拌4小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用硫代硫酸鈉溶液(100 mL)、水及鹽水洗滌。將溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(7.8 g，96%產率)。MS (ESI): 639 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.46分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法017)。

中間物91A：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸甲酯



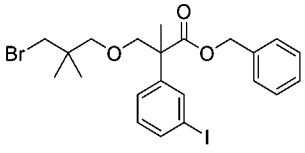
【0555】 在氮氣下向2-(3-碘苯基)丙酸甲酯(20.0 g，68.9 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中緩慢添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (44.0 mL，89.6 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2小時，然後用1-溴-3-(氯甲氧基)-2,2-二甲基丙烷(22.3 g，103 mol)處理。使混合物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(28 g，76%)。MS (ESI): 469, 471 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.46分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91B：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸



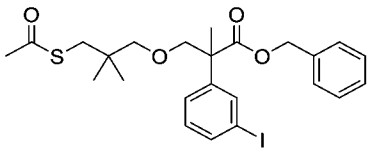
【0556】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物91A，15.9 g，33.9 mmol)在四氫呋喃(40 mL)、甲醇(40 mL)及水(40 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫氧化鋰(4.06 g，169 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後濃縮以移除四氫呋喃及甲醇。將水性殘留物用3N鹽酸酸化，調節至pH約4，然後用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物(15.8 g，黃色油狀物)不經進一步純化即用於下一步反應。MS (ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.60分鐘，純度：75% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91C：3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



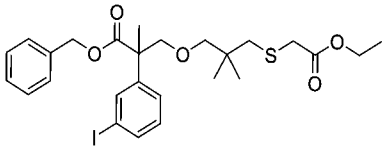
【0557】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸(中間物91B，24 g，52.7 mmol)在丙酮(80 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(10.9 g，79.1 mmol)及溴化苄(10.8 g，63.3 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3小時，然後過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(25.7 g，84%)。MS (ESI): 545, 547 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.53分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物91D：3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



【0558】 向3-(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91C，15.0 g，27.5 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(9.43 g，82.5 mmol)。將混合物在70℃下攪拌3小時，然後冷卻，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(8.1 g，48%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.53分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法013)。

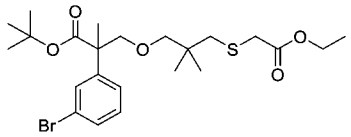
中間物91E：3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯



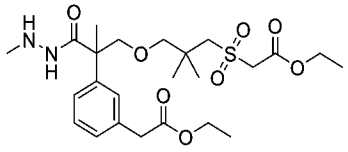
【0559】 在氮氣下向3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91D，8 g，14.8 mmol)在乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(1.51 g，22.2 mmol)及溴乙酸乙酯(3.21 g，19.2 mmol)。將混合物攪拌2

小時，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(7.7 g，78.3%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.61分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法013)。

【0560】 基於針對中間物91E描述之程序製備以下中間物。

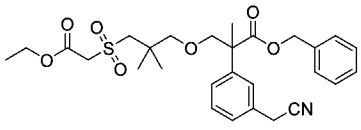
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
91E-1		2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸三級丁酯	503, 505

中間物92：2-((3-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基-3-(2-甲基肼基)-3-側氧基丙氧基)-2,2-二甲基丙基)磺醯基)乙酸乙酯



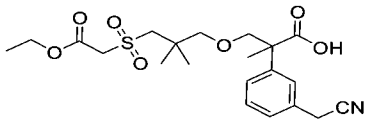
【0561】 向2-(2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物92C，2 g，3.52 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加氯(三甲基)矽烷(11.5 g，0.11 mol)。將混合物在60°C下加熱隔夜且濃縮。將殘留物在飽和碳酸氫鈉(20 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗標題化合物(1.6 g，88.2%)。此粗化合物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 515 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.20分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物92A：2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸苄酯



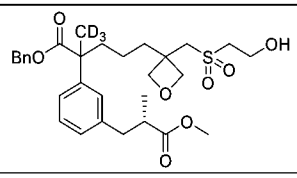
【0562】 向3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物91，6.2 g，10.1 mmol)在二甲亞碸(60 mL)及水(20 mL)中之脫氣(氮氣)溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)異喔唑(3.0 g，15.2 mmol)、氟化鉀(1.75 g，30.2 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.74 g，1.01 mmol)。在氮氣下將混合物在80℃下攪拌2小時，然後在130℃下攪拌3小時。在冷卻至室溫之後，將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(石油醚:乙酸乙酯＝3:1至2:1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.0 g，50%)。MS (ESI): 530 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法013)。

中間物92B：2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸



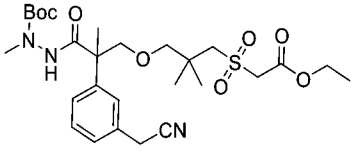
【0563】 向2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸苄酯(中間物92A，3.4 g，6.42 mmol)在乙酸乙酯(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，1.9 g)。將混合物在氫氣球下在40℃下攪拌5小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(2.8 g，99%)。粗品不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 462 m/z [M+Na]+，滯留時間：1.25分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法014)。

【0564】 基於針對中間物92B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
92B-1		5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)	564

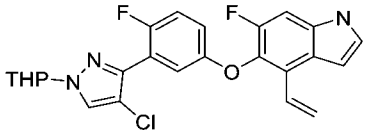
		苯基)-2-(甲基-d3)戊酸苄酯	

中間物92C：2-(2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0565】 向2-(3-(氰基甲基)苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸(中間物92B，2.8 g，6.37 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(0.93 g，6.37 mmol)、1-甲基咪唑(1.83 g，22.3 mmol)及氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(1.8 g，6.37 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用50 mL乙酸乙酯稀釋，且用飽和氯化銨(20 mL)洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1至2:1)純化，得到呈黃色油狀物之粗標題化合物(2 g，粗品)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 590 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.01分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法013)。

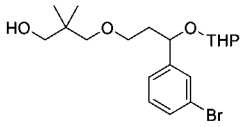
中間物93：5-(3-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚



【0566】 向5-(3-溴-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20D，8.0 g，22.8 mol)在四氫呋喃/水(100 mL/25 mL)中之攪拌溶液中添加4-氯-1-四氫吡喃-2-基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(10.7 g，34.3 mmol)、碳酸銫(14.9 g，45.7 mol)及[1,1′-雙(二三級丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.49 g，2.28 mmol)。將混合物在氮氣下在50°C下加熱12小時，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，

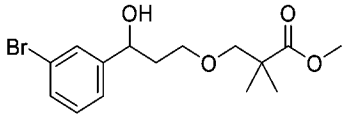
經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(5.2 g，50%)。MS (ESI): 372 *m/z* $[M-THP]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法017)。

中間物94：3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇



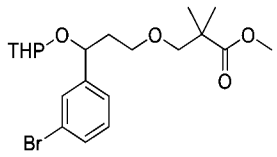
【0567】 在-78℃下向3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物94B，4.80 g，0.0112 mol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鋁鋰(424 mg，0.0112 mol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時。然後小心添加5 mL水，然後添加5 mL 15%氫氧化鈉及20 mL水。將混合物升溫至室溫且過濾。將濾餅用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將濾液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色液體之粗標題化合物(4.10 g，91%)。MS (ESI): 423, 425 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.29分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物94A：3-(3-(3-溴苯基)-3-羥基丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



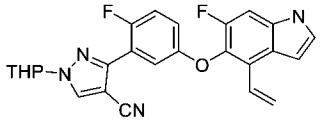
【0568】 在氮氣下向1-溴-3-碘-苯(7.21 g，0.026 mol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰(19.6 mL，0.026 mol)。將反應攪拌1小時，然後用2,2-二甲基-3-(3-側氧基丙氧基)丙酸甲酯(4.8 g，0.026 mol)處理且再攪拌2小時。將混合物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 6:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.8 g，55%)。MS (ESI): 327, 329 *m/z* $[M+H-OH]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物94B：3-(3-(3-溴苯基)-3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0569】 向3-(3-(3-溴苯基)-3-羥基丙氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物94A，6.80 g，0.0197 mol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加2,3-二氫-4H-吡喃(2.25 mL，0.0246 mol)及對甲苯磺酸(136 mg，0.788 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用水(80 mL)淬滅且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.80 g，57%)。MS (ESI): 451, 453 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.39分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。

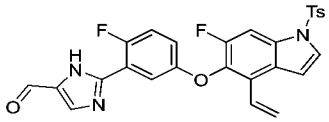
中間物95：3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0570】 向6-氟-5-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物20，5.8 g，14.6 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-3-碘-1-四氫吡喃-2-基-吡唑-4-甲腈(5.75 g，19.0 mol)、碳酸銫(9.51 g，29.2 mmol)及二氯[1,1′-雙(二苯基膦)-二茂鐵]鈀(II)(1.46 g，1.19 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃且在100°C下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(4.2 g，64%)。MS (ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法013)。

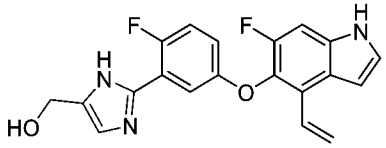
中間物96：2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯

基)-1H-咪唑-5-甲醛



【0571】 在氮氣下向2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(中間物96B，4.2 g，0.0115 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(84 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中一次性添加氫化鈉(1.15 g，0.0288 mmol，60%)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，且用甲苯磺醯氯(5.5 g，0.029 mmol)分批處理。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠上之管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)純化，得到呈淡黃色固體之標題產物(4.4 g，74%)。MS (ESI): 520 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法011)。

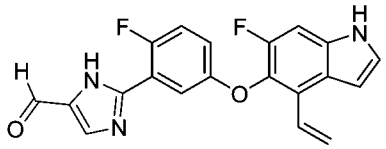
中間物96A：(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇



【0572】 向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3，5.5 g，0.0176 mol)在N-甲基吡咯啶酮(55 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(3.73 g，0.070 mol)、濃氨水(55 mL)及1,3-二羥基丙-2-酮(2.37 g，0.026 mol)。將反應混合物在80°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠上之管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯：1/2)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(5.8 g，90%)。MS (ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.01分鐘，純度：92% (214 nm) (LC-MS方法011)。

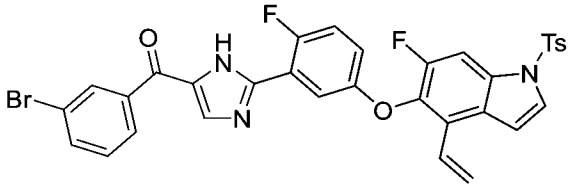
中間物96B :2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-

甲醛



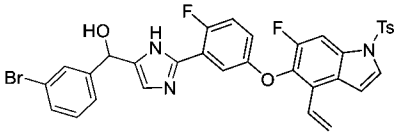
【0573】 在氮氣下向(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(中間物96A，4.4 g，0.012 mol)在四氫呋喃(88 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(10.44 g，0.12 mol)。將反應在30°C下攪拌16小時，然後過濾。將濾液濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(3.8 g，87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.31分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物97：(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲酮



【0574】 在氮氣下向(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(中間物97A，3.75 g，5.54 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中一次性添加二氧化錳(4.82 g，55.4 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.4 g，91%)。MS (ESI): 674, 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.51分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法011)。

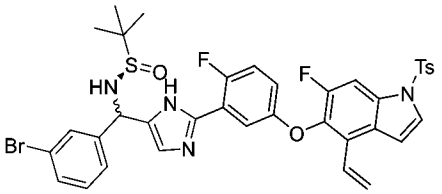
中間物97A. (3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇



【0575】 在氮氣下向1-溴-3-碘-苯(10.9 g，38.5 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中

之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加正丁基鋰(15.4 mL，38.5 mmol，2.5M在己烷中)。將反應混合物攪拌20分鐘，然後在-78℃下滴加含2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(中間物96，4.0 g，7.7 mmol)之四氫呋喃(15 mL)進行處理。在此溫度下攪拌4小時之後，將溶液用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，升溫至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(3.75 g，72%)。MS (ESI): 676, 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物98 (98B及98C)：(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構物1 (中間物98B)及2(中間物98C)

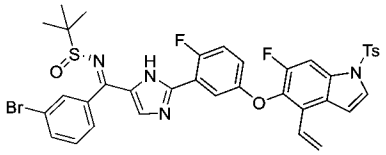


【0576】 向(R,E)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物98A，4.0 g，5.1 mmol)在甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(388 mg，6.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用飽和氯化銨(60 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)純化，得到呈淺黃色固體之第一溶析物，稱為中間物98B (800 mg，產率20%)；以及呈淺黃色固體之第二溶析物，稱為中間物98C (600 mg，產率15%)。

【0577】 中間物98B：MS (ESI): 779, 781 m/z [M+H]+，滯留時間：2.31分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

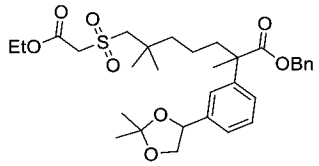
【0578】 中間物98C：MS (ESI): 779, 781 m/z [M+H]+，滯留時間：2.33分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

中間物98A：(R,E)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0579】 向(3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲酮(中間物97，4 g，6 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.08 g，9 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加四乙氧基鈦(IV) (2.7 g，12 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌40小時，然後倒入飽和氯化銨(200 mL)中，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(4.6 g，粗品)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.68分鐘，純度：40% (254 nm) (LC-MS方法011)。

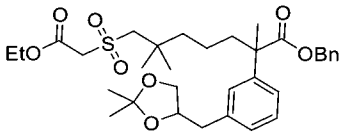
中間物99：2-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



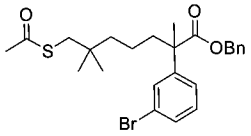
【0580】 向2-(3-(1,2-二羥乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物99D，4 g，7.29 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(0.126 g，0.729 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後在水(80 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 80 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(2.9 g，

68%)。MS (ESI): 611 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.32分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0581】 基於針對中間物99及/或針對中間物99A至中間物99D描述之程序製備以下中間物。

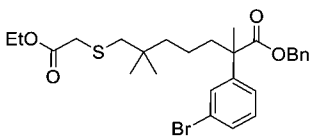
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
99-1		2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	603

中間物99A：7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0582】 向三苯基膦(48.99 g，0.187 mol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(32.8 mL，0.187 mol)。將混合物在此溫度下攪拌直至形成白色固體。然後將反應用2-(3-溴苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物41，27 g，62.5 mmol)及硫乙酸(14.25 g，0.187 mol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液處理。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後在25°C下攪拌1小時，且用水(200 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(20 g，88%)。MS (ESI): 513, 515 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.59分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

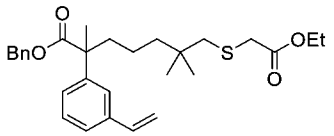
中間物99B：2-(3-溴苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0583】 向7-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物

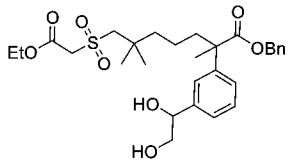
99A，20 g，40.82 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加溴乙酸乙酯(10.22 g，61.22 mmol)及乙醇鈉(4.16 g，61.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(19 g，87%)。MS (ESI): 557, 559 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物99C：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯



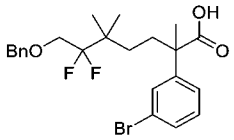
【0584】 在氮氣下向2-(3-溴苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物99B，6 g，11.2 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加4,4,5-三甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.35 g，16.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (820 mg，1.12 mmol)及碳酸銫(7.30 g，22.4 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(4.00 g，74.0%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.50分鐘，純度：87% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物99D：2-(3-(1,2-二羥乙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



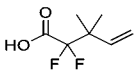
【0585】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯(中間物99C，4 g，8.29 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四氧化鋨二水合物(122 mg，0.331 mmol)及4-甲基嗎啉N-氧化物(50%在水中，19.4 g，0.0829 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色液體之標題化合物(4.0 g，88.0%)。MS (ESI): 571 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物100：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸



【0586】 將7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸甲酯(中間物100F，4.7 g，9.72 mmol)在氫氧化鋰[0.2M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)，250 mL]中之混合物在45°C下攪拌6小時，然後濃縮以移除甲醇及四氫呋喃。將水性殘留物用1N鹽酸(100 mL)酸化至pH約4且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈油狀物之粗標題化合物(4.5 g，產率98.6%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.73分鐘，純度：92% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物100A：2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯酸

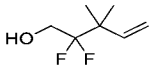


【0587】 向2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇(15 g，115 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加碳酸鉀(39.8 g，288 mmol)、四丁基溴化銨(1.86

g，5.77 mmol)及1-溴-3-甲基丁-2-烯(14.6 mL，127 mmol)。將反應在室溫下攪拌8小時，然後過濾。將濾液濃縮，得到3-甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙氧基)丁-2-烯(20 g)。

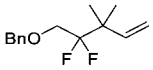
【0588】 向上述3-甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙氧基)丁-2-烯(20 g，101 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加正丁基鋰(2.5M在已烷中，101 mL，252 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌3小時，然後用水(200 mL)淬滅，且在室溫下再攪拌1小時。將溶液用氫氧化鋰一水合物(8.4 g，200 mmol)及甲醇(100 mL)處理，且攪拌3小時。將混合物濃縮以移除四氫呋喃及甲醇。將水性殘留物用石油醚(3 x 100 mL)洗滌，然後用濃鹽酸酸化至pH約3且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(9.5 g，產率50%，兩個步驟)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.49 (s, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 1.14 (s, 6H) ppm。

中間物100B：2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇



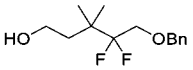
【0589】 向2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯酸(中間物100A，9.5 g，57.9 mmol)在四氫呋喃(220 mL)中之攪拌溶液中分批添加氫化鋁鋰(4.4 g，116 mmol)。將混合物回流4小時，然後用冰水冷卻，用300 mL乙醚稀釋，且用80 g十水硫酸鈉緩慢處理。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌4小時且過濾。將濾液經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(7.7 g，80%)，其含有10%四氫呋喃。由於該化合物易揮發，因此不進行進一步純化。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.93 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H) ppm。

中間物100C：(((2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)甲基)苯



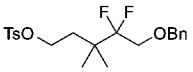
【0590】 向2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇(中間物100B，7.7 g，含有10%四氫呋喃)在N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鈉(60%在礦物油中，2.77 g)。將混合物攪拌1小時，然後用溴化苄(8.8 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一個週末，用飽和氯化銨(500 mL)淬滅，且用石油醚(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(10.5 g，純度90%，含有10%溴化苄，產率85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.96 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H) ppm。

中間物100D：5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊-1-醇



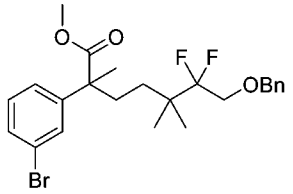
【0591】 向(((2,2-二氟-3,3-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)甲基)苯(中間物100C，10.5 g，純度90%)在四氫呋喃(130 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加9-BBN (0.5M在四氫呋喃中，236 mL)之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後冷卻至0°C，用2M氫氧化鈉(177 mL)處理，然後用30%過氧化氫(157 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌4小時，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(4 x 150 mL)萃取。將合併之萃取物用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(9.52 g，84%)。MS (ESI): 259 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法014)。

中間物100E：4-甲基苯磺酸5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊酯



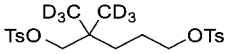
【0592】 向5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊-1-醇(中間物100D，9.52 g，36.9 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加甲苯磺醯氯(10.5 g，49.8 mmol)、三乙胺(10.3 mL，73.7 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(450 mg，3.69 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(12 g，79%)。MS (ESI): 435 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.30分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法012)。

中間物100F：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基庚酸甲酯



【0593】 在氬氣下向4-甲基苯磺酸5-(苄氧基)-4,4-二氟-3,3-二甲基戊酯(中間物100E，8.25 g，20 mmol)及2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(5.35 g，22 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鈉(2M在四氫呋喃中，13 mL，26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和氯化銨(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.7 g，49%)。MS (ESI): 505, 507 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.40分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法013)。

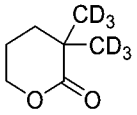
中間物101：雙(4-甲基苯磺酸)2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二基酯



【0594】 向2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二醇(中間物101B，4 g，29 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加4-甲基苯磺醯氯(13.8 g，72.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用冰水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3

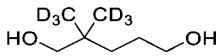
x 150 mL)萃取。將合併之有機相用1N鹽酸(2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(8 g，62%)。MS (ESI): 469 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物101A：3,3-雙(甲基-d_3)四氫-2H-吡喃-2-酮



【0595】 向四氫-2H-吡喃-2-酮(10 g，100 mmol)及碘甲烷-d_3 (43.4 g，300 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加六甲基二矽基胺基鋰(1.6 M在四氫呋喃中，187 mL，300 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨溶液(200 mL)處理，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質用自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(6 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H) ppm。

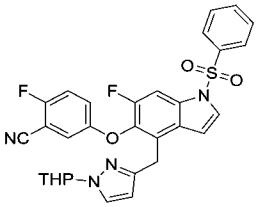
中間物101B：2,2-雙(甲基-d_3)戊烷-1,5-二醇



【0596】 向3,3-雙(甲基-d_3)四氫-2H-吡喃-2-酮(中間物101A，6 g，44.7 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中分批添加氫化鋁鋰(2 g，53.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌16小時，然後冷卻至0°C。將溶液用2 mL水小心處理，然後用15% NaOH溶液(2 mL)小心處理，再用6 mL水小心處理，且攪拌15分鐘，過濾。將濾液用硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈粗產物之標題化合物(4 g，65%)，其不經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H) ppm。

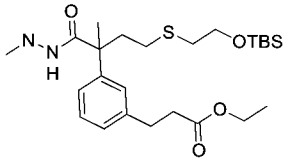
中間物102：2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡

唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



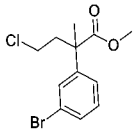
【0597】 向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，12 g，23.8 mmol)在甲苯/乙醇 = 5/2 (150 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(26.5 g，96.4 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (2.76 g，2.38 mmol)及碳酸鈉溶液(7.5 g，71.5 mmol，20%在水中)。將混合物在80°C下攪拌2小時，然後用水(500 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(8.0 g，58%)。MS (ESI): 597 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103：3-(3-(5,12,12,13,13-五甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳-5-基)苯基)丙酸乙酯



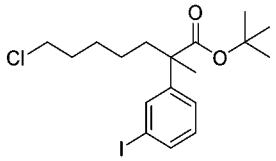
【0598】 向(E)-5-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,5,12,12,13,13-六甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳酸苄酯(中間物103E，7.16 mmol，4.5 g)在乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，1.0 g)。將混合物在氫氣球下在45°C下攪拌4小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(3 g，85%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 497 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.43分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103A：2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯

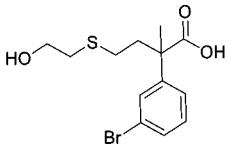


【0599】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(25 g，100 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(49 mL，2.5 M在四氫呋喃中)。將混合物攪拌15分鐘，然後用1-溴-2-氯-乙烷(14.7 g，10.0 mmol)處理。使溶液升溫至室溫且攪拌16小時，用飽和氯化銨(100 mL)、水(500 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(28 g，89%)。MS (ESI): 307 m/z [M+H]+，滯留時間：2.24分鐘，純度：62% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0600】 基於針對中間物103A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
103A-1		7-氯-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	459 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.64 min。(LC-MS方法003)

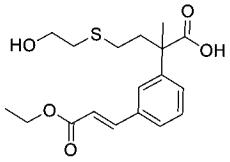
中間物103B：2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸



【0601】 向2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯(中間物103A，28 g，91.6 mmol)在300 mL乙醇及100 mL水中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(8 g，200 mmol)及2-巰基乙醇(21.5 g，285 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，然後用另一份氫氧化鈉溶液(12 g，300 mmol，在100 mL水中)處理。將溶液在70°C下再攪拌1小時，然後濃縮以移除乙醇。將水性殘留物用100 mL 6 M鹽酸酸化至pH約2，然後用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

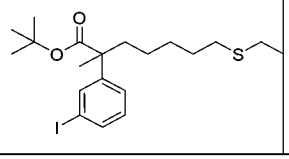
燥且濃縮。殘留物用急速層析法純化，得到標題化合物(24 g，80%)。MS (ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103C：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸

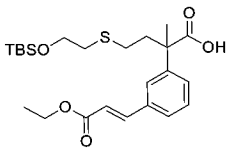


【0602】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物103B，15.0 g，45 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(9 g，90 mmol)、乙酸鈀(II) (1.0 g，4.5 mmol)、三鄰甲苯基磷烷(4.11 g，13.5 mmol)及三乙胺(22.8 g，225 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將溶液用300 mL 1 M鹽酸淬滅且在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(12 g，80%)。MS (ESI): 375 m/z [M+Na]+，滯留時間：1.82分鐘，純度：80% (254 nm) (LC-MS方法012)。

【0603】 基於針對中間物103B描述之程序製備以下中間物。

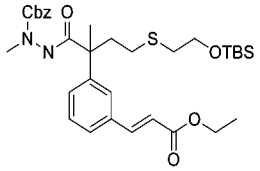
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
103B-1		7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2-甲基庚酸三級丁酯	501 *m/z* $[M+H]^+$；RT：2.18 min。(LC-MS方法003)

中間物103D：(E)-4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基丁酸



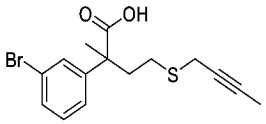
【0604】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物103C，9.0 g，25.5 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(15.4 g，10 mmol)及三乙胺(15.5 g，155 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用乙醇(100 mL)及水(20 mL)淬滅，且再攪拌0.5小時。將溶液在水(1 L)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 250 mL)合併，用飽和氯化鋰、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(12 g，75%)。MS (ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物103E：(E)-5-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,5,12,12,13,13-六甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四碳酸苄酯



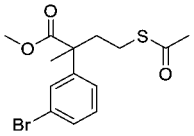
【0605】 向(E)-4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基丁酸(中間物103D，6 g，9.64 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(2.61 g，14.5 mmol)、1-甲基咪唑(2.37 g，28.9 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.71 g，9.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(200 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用飽和氯化鋰洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(4.5 g，75%)。MS (ESI): 651 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.66分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。

中間物104：2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸



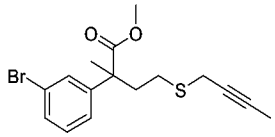
【0606】 向2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104B，5 g，13.8 mmol)在甲醇(30 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.74 g，41.4 mmol)在水(15 mL)中之溶液。將混合物在40℃下攪拌隔夜。移除溶劑。向殘留物中添加水(100 mL)，用1 N鹽酸酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(4.37 g，90%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 363, 365 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：95% (254 nm)。

中間物104A：4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0607】 向2-(3-溴苯基)-4-氯-2-甲基丁酸甲酯(中間物103A，7 g，21.8 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.02 g，43.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在水(500 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 150 mL)合併，用5%氯化鋰溶液(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0至5%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.9 g，84%)。MS (ESI): 345, 347 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法012)。

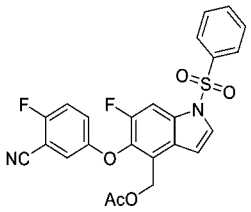
中間物104B：2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-2-甲基丁酸甲酯



【0608】 向4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104A，5.9 g，16.9 mmol)及1-溴丁-2-炔(3.55 g，25.4 mmol)在甲醇(80 mL)中之攪拌溶液

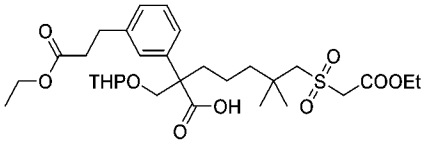
中添加甲醇鈉在甲醇中之溶液(6.77 mL，33.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用冰水(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(含0-10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5 g，82%)。MS (ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：98% (214 nm)。

中間物105：乙酸(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【0609】 在室溫下向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，7 g，12.5 mmol)在二噁烷(100 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(3.69 g，37.6 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌18小時且冷卻至室溫。將混合物在水(200 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(4.1 g，66%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法012)

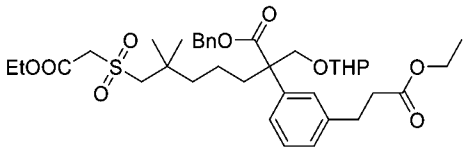
中間物106：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸



【0610】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸苄酯(中間物106A，505 mg，0.733 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(100 mg)。

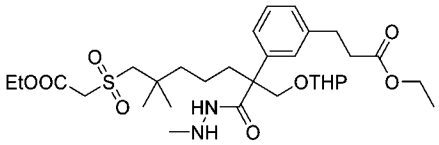
將反應混合物在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(410 mg，93.4%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS方法023)。

中間物106A：7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸苄酯



【0611】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯(中間物41-12，482 mg，0.797 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(0.091 mL，0.996 mmol)及對甲苯磺酸(5.5 mg，0.03 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。移除溶劑。殘留物用自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(505 mg，92.0%)。MS (ESI): 711 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法023)。

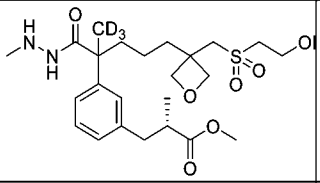
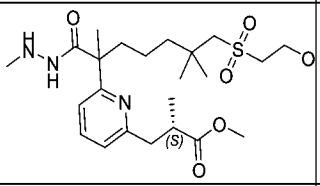
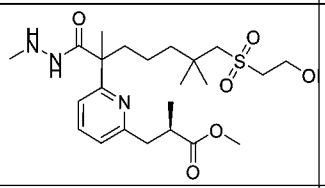
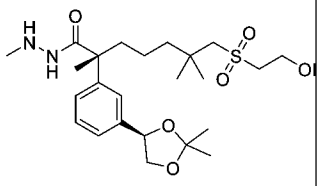
中間物107：3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



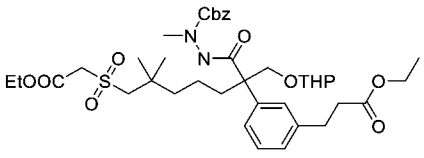
【0612】 向2-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(中間物107A，5.5 g，7.23 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(1 g，10%)。將反應混合物在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(4.2 g，92.7%)，其不經進一步純化即使用。MS (ESI): 627 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：95% (214 nm)。

(LC-MS方法023)。

【0613】 基於針對中間物107描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
107-1		(2S)-3-(3-(5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(2-甲基肼-1-羰基)戊-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	502
107-2		(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	486
107-3		(2R)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯	486
107-4		(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	485 [M+H] RT：1.42 min。(LC-MS方法17)

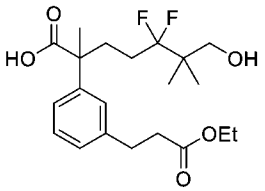
中間物107A：2-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯



【0614】 向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-6,6-二甲基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚酸(中間物106，420 mg，0.7 mmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(139 mg，0.77 mmol)、1-甲基咪唑(202 mg，2.46 mmol)及氯-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(197 mg，0.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。

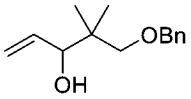
殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(12 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(470 mg，88.1%)。MS (ESI): 783 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：96% (254 nm)。(LC-MS方法023)。

中間物108：2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-5,5-二氟-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



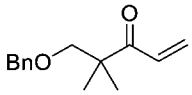
【0615】 向(E)-7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸(中間物108G，0.57 g，1.17 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，0.26 g)。將混合物在50°C下在氫氣球下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.37 g，79%)。MS (ESI): 423 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.23分鐘，純度：37% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108A：5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-醇



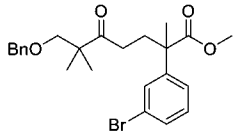
【0616】 向3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙醛(24 g，125 mmol)在乾燥四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加乙烯基溴化鎂(1M在四氫呋喃中，162 mL，162 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2小時，然後用飽和氯化銨(800 mL)淬滅且用乙酸乙酯(4 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(26 g，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.93-5.85 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.90(s, 3H) ppm。

中間物108B. 5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮



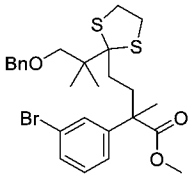
【0617】 向草醯氯(16.2 g，127 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中滴加二甲亞碸(24 g，255 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之溶液。將混合物在此溫度下攪拌1小時，然後滴加5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-醇(中間物108A，20.8 g，94.4 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之溶液進行處理。將混合物再攪拌2小時，滴加三乙胺(38.2 g，378 mmol)進行處理，且在-78℃下再攪拌0.5小時。將反應混合物升溫至室溫，攪拌0.5小時，用水(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(14.1 g，68%)。MS (ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.35分鐘，純度：86% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108C：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基庚酸甲酯



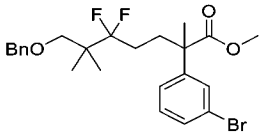
【0618】 向2-(3-溴苯基)丙酸甲酯(12 g，49.4 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2 M在四氫呋喃中，27 mL，54 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，滴加5-(苄氧基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮(中間物108B，12.8 g，58.6 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液進行處理，然後緩慢升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應用飽和氯化銨(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(10.5 g，46%，甲酯及乙酯之混合物)。MS (ESI): 461, 463 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：32% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物108D：4-(2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1,3-二硫戊環-2-基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【0619】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-2,6,6-三甲基-5-側氧基庚酸甲酯(中間物108C，9.5 g，20.6 mmol，甲酯及乙酯之混合物)及1,2-乙二硫醇(5.18 mL，61.8 mmol)在二氯甲烷(250 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合乙醚(6.86 mL，55.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和碳酸氫鈉(150 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.1 g，37%)。MS (ESI) (甲酯): 559, 561 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：31% (214 nm) (LC-MS方法014)。

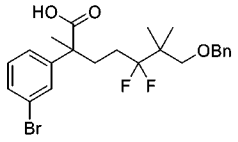
中間物108E：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸甲酯



【0620】 在氮氣下向N-碘琥珀醯亞胺(6.86 g，30.5 mmol)在二氯甲烷(120 mL)中之攪拌且冷卻(-30°C)之溶液中添加氟化氫-吡啶(8.25 mL，91.5 mmol)。將混合物在-30°C下攪拌20分鐘，然後滴加4-(2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1,3-二硫戊環-2-基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物108D，4.1 g，7.63 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之溶液進行處理且在-30°C下攪拌4小時。將反應用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用10%硫代硫酸鈉(2 x 30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗混合物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g管柱，含0~30%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈油狀物之標題化合

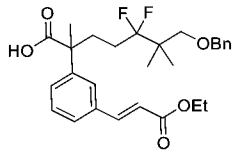
物(960 mg，26%)。MS (ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：19% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物108F：7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸



【0621】 將7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸甲酯(中間物108E，960 mg，2 mmol)在氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，50 mL)之溶液中之混合物在45°C下攪拌6小時且濃縮。將殘留物用1N氯化氫(12 mL)酸化至pH約2，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(905 mg，97%)。粗產物不經進一步純化即使用。MS (ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：63% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

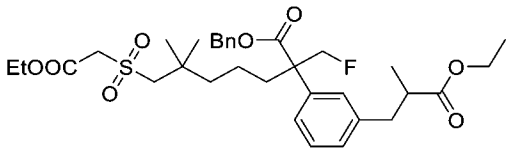
中間物108G：(E)-7-(苄氧基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸



【0622】 向7-(苄氧基)-2-(3-溴苯基)-5,5-二氟-2,6,6-三甲基庚酸(中間物108F，905 mg，1.93 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(176 mg，0.578 mmol)、乙酸鈀(II) (44 mg，0.193 mmol)、丙烯酸乙酯(1.26 mL，11.56 mmol)及三乙胺(1.34 mL，9.64 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用1 N氯化氫(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(0.57 g，60%)。粗產物不經進一步純化即使用。MS (ESI): 511 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS

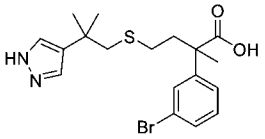
方法011)。

中間物109：2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯



【0623】 向2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(羥甲基)-6,6-二甲基庚酸苄酯(中間物41-14，5.0 g，8.08 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二乙胺基三氟化硫(3.91 g，24.2 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，然後升溫至0°C且再攪拌30分鐘。將反應用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.0 g，60%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法028)。

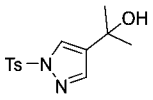
中間物110：2-(3-溴苯基)-2-甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁酸



【0624】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁酸甲酯(中間物110G，2.9 g，6.8 mmol)在甲醇(30 mL)及水(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.43 g，34 mmol)。將混合物在50°C下攪拌16小時，然後用水(100 mL)稀釋，用1N鹽酸酸化至pH約5-6，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化

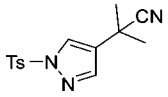
合物(2.6 g，93%)。MS (ESI): 411, 413 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.23分鐘，純度：73% (254 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110A：2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇



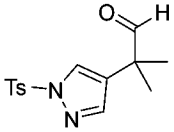
【0625】 在氮氣下向1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(45 g，0.153 mol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加甲基溴化鎂(2 M在四氫呋喃中，153 mL，0.459 mol)。將混合物攪拌2小時，用300 mL飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1.5:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(28 g，65%)。MS (ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110B：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙腈



【0626】 向2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇(中間物110A，28 g，0.0999 mol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加溴化銦(III) (3.54 g，9.99 mmol)及三甲基矽基氰化物(37.5 mL，0.3 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用200 mL水淬滅，且用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(18 g，62.3%)。MS (ESI): 290 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

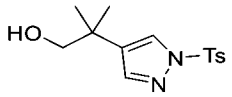
中間物110C：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙醛



【0627】 向2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙腈(中間物110B，13

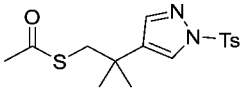
g，0.045 mol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加二異丁基氫化鋁(1 M在己烷中，53.9 mL，0.0539 mol)。將混合物在0°C下攪拌4小時，用鹽酸溶液(1 M，100 mL)淬滅，且再攪拌30分鐘。將溶液用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(13 g，99%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 293 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：60% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110D：2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇



【0628】 向2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙醛(中間物110C，13 g，44.5 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加硼氫化鈉(1.68 g，44.5 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用200 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1.5:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(8.5 g，64.9%)。MS (ESI): 295 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

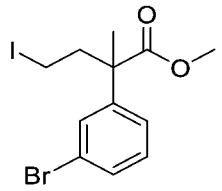
中間物110E. 硫代乙酸S-(2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙基)酯



【0629】 向三苯基膦(10.7 g，40.8 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(8.03 mL，40.8 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至形成白色固體。向白色懸浮液中滴加2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(中間物110D，4 g，13.6 mmol)及硫醇乙酸(2.9 mL，40.8 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將溶液在0°C下攪拌1小時，然後升溫至25°C且再攪拌1小時。將反應用120 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油

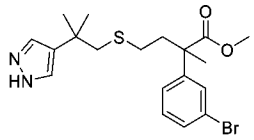
醚:乙酸乙酯=4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.5 g，73%)。MS (ESI): 353 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物110F：2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基丁酸甲酯



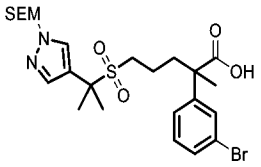
【0630】 向4-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(700 mg，2 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(0.899 g，6 mmol)。將混合物在70℃下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解在石油醚(100 mL)及二氯甲烷(10 mL)中且過濾。將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 9:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(700 mg，88.2%)。MS (ESI): 397, 399 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘，純度：80% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物110G：2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基丁酸甲酯



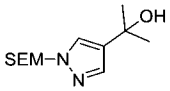
【0631】 向2-(3-溴苯基)-4-碘-2-甲基-丁酸甲酯(中間物110F，10.3 g，26 mmol)在四氫呋喃(300 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸S-(2-甲基-2-(1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)丙基)酯(中間物110E，7 g，20 mmol)及三級丁醇鉀(6.7 g，60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨(200 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(2.9 g，34%)。MS (ESI): 425, 427 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.37分鐘，純度：83% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物111：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸



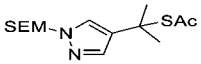
【0632】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸(中間物111D，16 g，26.6 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(30%在水中，43 mL)及四水合鉬酸銨(16 g)。將混合物攪拌2小時，然後用200 mL 1N鹽酸及100 mL水進行酸化。將溶液用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法純化，得到標題化合物(13 g，90%)。MS (ESI): 573, 575 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物111A：2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇



【0633】 在室溫下向1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(15 g，55.5 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(2.5 M在四氫呋喃中，66.6 mL，166.5 mmol)。將混合物攪拌6小時，然後用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化鋰洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(10.2 g，72%)。MS (ESI): 257 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

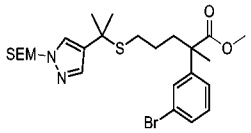
中間物111B：硫代乙酸S-(2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)酯



【0634】 向2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-醇(中間物111A，10.2 g，39.8 mmol)及硫代乙酸(9.07 g，119 mmol)在二氯甲烷(300 mL)

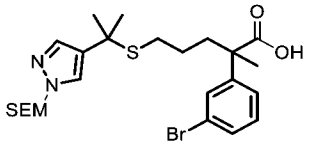
中之攪拌溶液中添加三氟化硼乙醚錯合物(5.65 g，39.8 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到粗標題化合物(12.5 g，100%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

中間物111C：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸甲酯



【0635】 向硫代乙酸S-(2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)酯(中間物111B，13 g，41.2 mmol)在1 L甲醇中之攪拌且脫氣之溶液中添加氫氧化鉀(4.62 g，82.4 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，然後用5-溴-2-(3-溴苯基)-2-甲基-戊酸甲酯(中間物16-8，15 g，41.2 mmol)處理。將溶液在35°C下攪拌16小時，用飽和碳酸氫鈉(1 L)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(25 g)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 555, 557 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.92分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法010)。

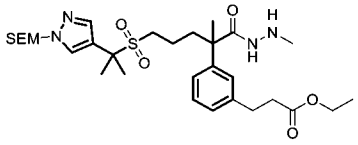
中間物111D：2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸



【0636】 將2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)硫基)戊酸甲酯(中間物111C，25 g，粗品)在0.2 M氫氧化鋰(在四氫呋喃:甲醇:水＝3:1:1中，562 mL)中之混合物在45°C下攪拌4天，冷卻至室

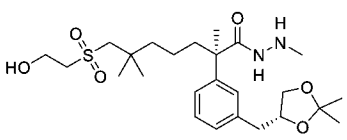
溫且用150 mL 1 N鹽酸酸化。將混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到標題化合物(20 g，70%，2個步驟)。MS (ESI): 541, 543 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

中間物112：3-(3-(2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯

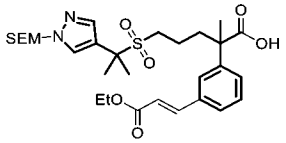


【0637】 向(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(中間物112B，7.0 g，9.27 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，2.0 g)。將混合物在45°C下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到粗標題化合物(5.0 g，86%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 623 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法022)。

【0638】 基於針對中間物112描述之程序製備以下中間物。

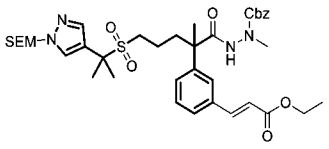
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
112-1		(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(非鏡像異構-混合物，約7:3 R:S於1,3-二氧戊環)	499 $[M+H]^+$；RT：1.42 min。(LC-MS方法16)

中間物112A：(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸



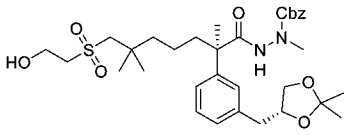
【0639】 向2-(3-溴苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸(中間物111，15 g，26.1 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)及水(25 ml)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(7.09 g，31.4 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.91 g，2.61 mmol)及碳酸銫(17 g，52.3 mmol)。將混合物在100℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用急速層析法純化，得到標題化合物(13 g，90%)。MS (ESI): 593 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

中間物112B：(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯

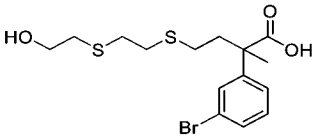


【0640】 向(E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-甲基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊酸(中間物112A，6 g，10 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基咪唑(2.49 g，3 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.84 g，10 mmol)及N-胺基-N-甲基-胺基甲酸苄酯(2.74 g，15 mmol)。將所得之混合物在室溫下攪拌4小時，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(7.0 g，92%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 755 *m/z* [M+H]+，滯留時間：2.23分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

【0641】 基於針對中間物112B描述之程序製備以下中間物。

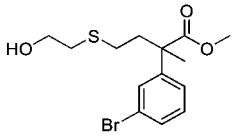
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
112B-1		2-((R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯(非鏡像異構-混合物，約7:3 R:S於1,3-二氧戊環)	655 $[M+Na]^+$；RT：1.52 min。(LC-MS方法16)

中間物113：2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸



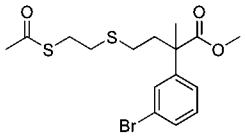
【0642】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113C，4.5 g，11.0 mmol)在四氫呋喃(90 mL)及甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 M在水中) (33.1 mL，33.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(100 mL)稀釋，用6 N鹽酸(6 mL)酸化，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物(4.2 g，97%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 415, 417 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：81% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113A：2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯



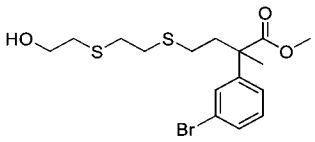
【0643】 在氮氣下向4-(乙醯基硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物104A，6 g，17.4 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加2-溴乙醇(6.52 g，52.1 mmol)、甲醇鈉(1.41 g，26.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-50%)純化，得到標題化合物(4.8 g，80%)。MS (ESI): 369, 371 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113B：4-((2-(乙醯基硫基)乙基)硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯



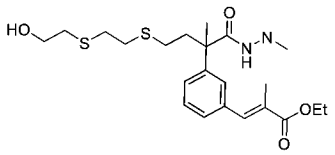
【0644】 在氮氣下向三苯基膦(8.31 g，31.7 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(6.41 g，31.7 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌0.5小時，然後用硫代乙酸(2.89 g，38.0 mmol)及含2-(3-溴苯基)-4-((2-羥乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113A，4.4 g，12.7 mmol)之四氫呋喃(20 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物與混合之溶劑(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1，50 mL)一起研磨且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-20%)純化，得到標題化合物(4.9 g，95%)。MS (ESI): 427, 429 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法011)。

中間物113C：2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸甲酯



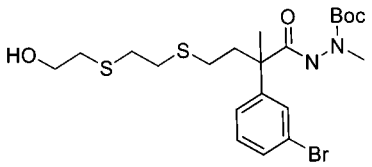
【0645】 向4-((2-(乙醯基硫基)乙基)硫基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物113B，4.9 g，12.1 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加2-溴乙醇(4.53 g，36.3 mmol)及甲醇鈉(0.98 g，18.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚 = 0-50%)純化，得到標題化合物(4.5 g，91%)。MS (ESI): 429, 431 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。

中間物114：(*E*)-3-(3-(4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



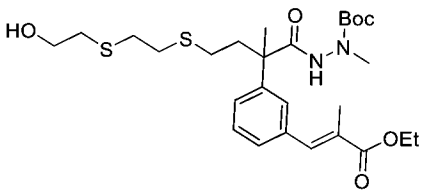
【0646】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物114B，1 g，1.8 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.815 g)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 455 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.12分鐘，純度：72% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

中間物114A：2-(2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



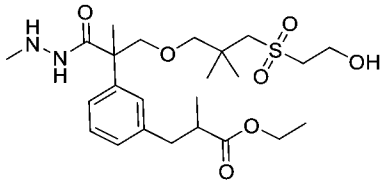
【0647】 向2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁酸(中間物113，2.9 g，7.37 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.07 g，7.37 mmol)、1-甲基咪唑(2.12 g，25.8 mmol)及1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(1.29 g，8.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.05 g，79%)。MS (ESI): 543, 545 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.30分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法014)。

中間物114B：(*E*)-2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0648】 向2-(2-(3-溴苯基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基丁醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物114A，3.05 g，5.85 mmol)在二噁烷(56 mL)及水(14 mL)中之攪拌溶液中添加(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(1.97 g，8.19 mmol)、碳酸銫(3.80 g，11.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(955 mg，1.17 mmol)。將混合物在100℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.28 g，70%)。MS (ESI): 577 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.37分鐘，純度：88% (214 nm)。(LC-MS方法014)。

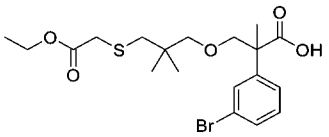
中間物115：3-(3-(3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【0649】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115F，2.6 g，4.33 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(3.2 mL，43.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈油狀物之粗標題化合物(2 g，92.3%)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 501 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS

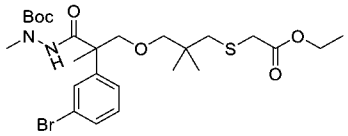
方法022)。

中間物115A：2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸



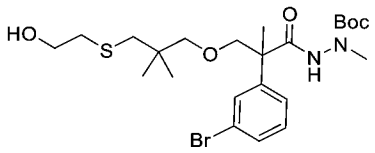
【0650】 向2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸三級丁酯(中間物91E-1，9 g，17.9 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(13.3 mL，179 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7.2 g，90%)。MS (ESI): 469, 471 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.20分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115B：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



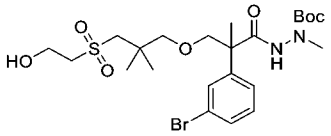
【0651】 向2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙酸(中間物115A，7.2 g，16.1 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2.59 g，17.7 mmol)、1-甲基咪唑(4.62 g，56.3 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(4.52 g，16.1 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(7 g，76%)。MS (ESI): 597, 599 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.32分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115C：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



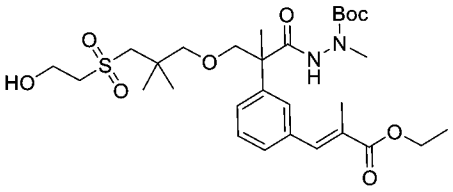
【0652】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115B，7 g，12.2 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加氫化鋁鋰(923 mg，24.3 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌2小時，然後用十水硫酸鈉(10 g)小心處理。在添加之後，將混合物用200 mL乙醚稀釋且攪拌30分鐘。將反應混合物過濾。將濾液濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.5 g，53.9%)。MS (ESI): 555, 557 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115D：2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



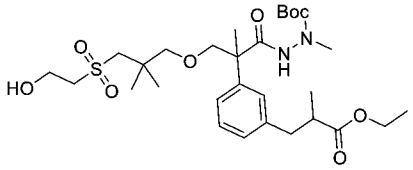
【0653】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115C，3.5 g，6.56 mmol)在甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加3.5 g四水合鉬酸銨在17.5 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(3.6 g，97.0%)。MS (ESI): 587, 589 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115E：(E)-2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



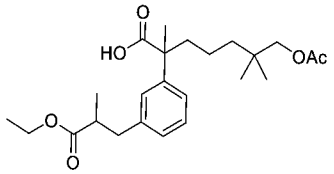
【0654】 向2-(2-(3-溴苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115D，3.6 g，6.37 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲基丙烯酸乙酯(2.38 mL，19.1 mmol)、三乙胺(2.66 mL，19.1 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(581 mg，1.91 mmol)及乙酸鈀(II) (143 mg，0.637 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌16小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.7 g，73%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物115F：2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



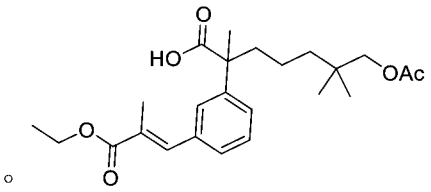
【0655】 向2-(2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基丙醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物115E，2.7 g，4.51 mmol)在乙醇(50 mL)中之溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，500 mg)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾，且用乙醇(2 x 50 mL)洗滌矽藻土餅。將合併之濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(2.6 g，96%)。MS (ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物116：7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



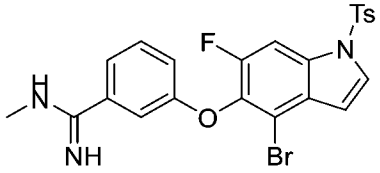
【0656】 向7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物116A，5.7 g，13.63 mmol)在乙酸乙酯(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，570 mg，50%濕)。將混合物在55℃下在氫氣氛圍下攪拌隔夜，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色液體之標題化合物(5.5 g，96%)。MS (ESI): 421 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：81% (254 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物116A：7-乙醯氧基-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0657】 向7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸 (中間物17C，10 g，26.04 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲基丙烯酸乙酯(5.94 g，52.07 mmol)、乙酸鈀(II) (0.58 g，2.60 mmol)、三鄰甲苯基膦(1.59 g，5.21 mmol)及三乙胺(18 mL，130.2 mmol)。將混合物在120℃下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將溶液在200 mL水及200 mL乙酸乙酯之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(5.7 g，52%)。MS (ESI): 419 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：90% (254 nm)。(LC-MS方法003)。

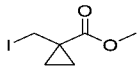
中間物117：3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒



【0658】 向甲胺鹽酸鹽(1.12 g，16.53 mmol)在乾燥甲苯(40 mL)中之攪拌

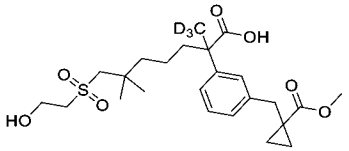
且冷卻(0°C)之懸浮液中滴加冷三甲基鋁(13 mL，12.39 mmol，0°C)。將混合物升溫至室溫且攪拌2小時直至甲烷釋放停止，然後用3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物3-2，2 g，4.13 mmol)在10 mL四氫呋喃中之溶液處理。將溶液在氬氣下在100°C下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(150 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 150 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.9 g，89%)。MS (ESI): 516, 518 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物118：1-(碘甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯



【0659】 向三苯基膦(29 g，0.111 mol)在二氯甲烷(150 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加咪唑(7.53 g，0.111 mol)及碘(28.1 g，0.111 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用1-(羥甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯(7.20 g，55.3 mmol)處理。將溶液在室溫下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物用200 mL石油醚稀釋且過濾。將濾液濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=15:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(6.30 g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.64 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.99 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

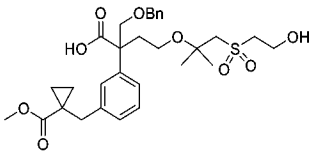
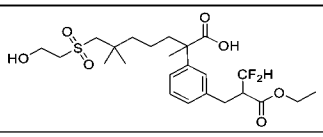
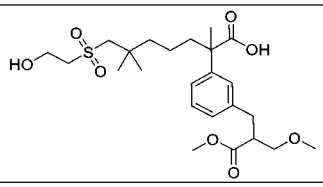
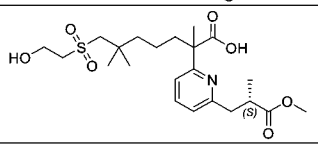
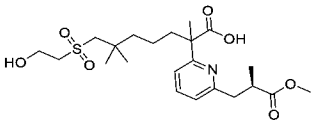
中間物119：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d_3)庚酸



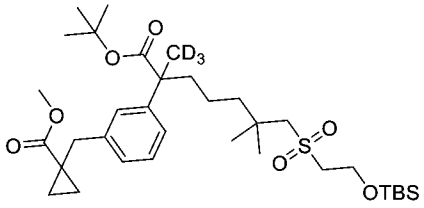
【0660】 向1-(3-(2-(三級丁氧基羰基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物119A，

2.80 g，4.36 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.62 mL，21.8 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將溶劑移除，得到呈棕色液體之標題化合物(1.40 g，68%)。MS (ESI): 494 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：65% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

【0661】 基於針對中間物119及/或針對中間物119A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
119-1		2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)丁酸	599 $[M+Na]^+$
119-2		2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	529 $[M+Na]^+$
119-3		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 $[M+Na]^+$
119-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458
119-5		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(6-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)吡啶-2-基)-2,6,6-三甲基庚酸	458

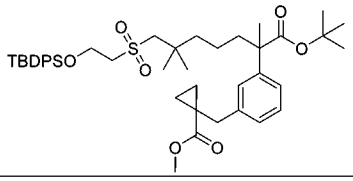
中間物119A：1-(3-(2-(三級丁氧基羰基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯



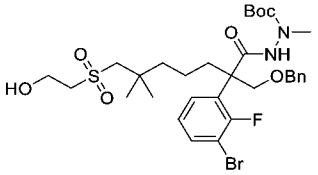
【0662】 在手套箱中向鋅(2.57 g，0.0393 mol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(166 mg，0.656 mmol)。將混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用1-(碘甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物118，3.15 g，0.0131 mol)處理。將溶

液在室溫下攪拌40分鐘。向攪拌溶液中添加S-Phos (269 mg，0.656 mmol)及三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (189 mg，0.328 mmol)、7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-2-(甲基-d_3)庚酸三級丁酯(中間物64-1，4.3 g，6.56 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後在水(50 mL)及乙酸乙酯(80 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(2.8 g，67%)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：3.51分鐘，純度：80% (214 nm)。(LC-MS方法032)。

【0663】 基於針對中間物119A描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
119A-1		1-(3-(1-(三級丁氧基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	785 $[M+Na]^+$

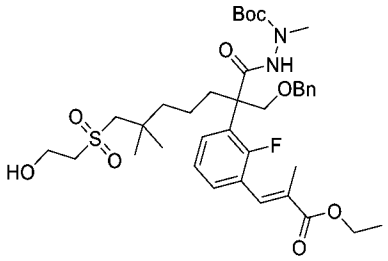
中間物120：2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0664】 向2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚酸(中間物67-1，6.8 g，12.2 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2.13 g，14.6 mmol)、1-甲基咪唑(2.99 g，36.5 mmol)及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(3.58 g，12.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 200 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(7.0 g，84%)。MS (ESI): 709, 711 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：94% (214

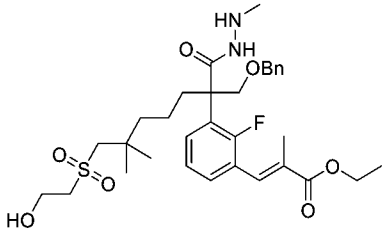
nm)。(LC-MS方法003)。

中間物121：(E)-2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



【0665】 在氬氣下向2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物120，3.5 g，5.09 mmol)在1,4-二噁烷(60 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(1.83 g，7.63 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(208 mg，0.254 mmol)及碳酸銫(3.32 g，10.2 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用水(150 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.6 g，70%)。MS (ESI): 743 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：94% (254 nm)。(LC-MS方法009)。

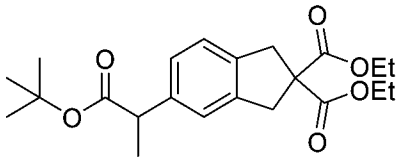
中間物122：(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【0666】 向(E)-2-(2-((苄氧基)甲基)-2-(3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基丙-1-

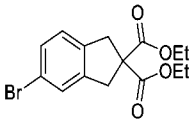
烯-1-基)-2-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物121，2.6 g，3.61 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(7.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時且蒸發。將殘留物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.0 g，89%)。MS (ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法009)。

中間物123：5-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



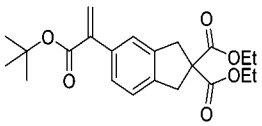
【0667】 向5-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基-1-烯-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物123B，13.1 g，33.76 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，2 g)。將混合物在氫氣球下在室溫下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(12 g，92%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物123A. 5-溴-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



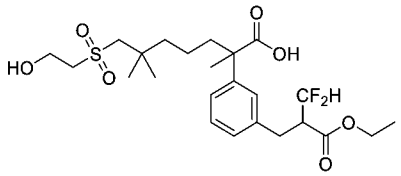
【0668】 向丙二酸二乙酯(14.6 g，91.2 mmol)在乙醇(100 mL)及二乙醚(300 mL)中之攪拌溶液中分批添加乙醇鈉(16.5 g，200.6 mmol)。在添加完成之後，將溶液在室溫下攪拌15分鐘，然後用4-溴-1,2-雙(溴甲基)苯(31.0 g，91.2 mmol)處理。將混合物攪拌1小時且濃縮。將濾液濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚，0至10%)純化，得到標題化合物(17.3 g，56%)。MS (ESI): 341, 343 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘，純度：92% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物123B：5-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯



【0669】 向5-溴-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物123A，16 g，47.06 mmol)在二甲亞碸(160 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加無水氯化鋰(11.86 g，282.35 mmol)及氯化銅(I) (23.29 g，235.29 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用2-(三丁基錫烷基)丙烯酸三級丁酯(23.6 g，56.47 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.25 g，2.35 mmol)處理。將反應混合物在65℃下加熱3小時，然後冷卻至室溫，再用二乙醚(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(含乙酸乙酯之石油醚，0至10%)純化，得到標題化合物(13.1 g，72%)。MS (ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

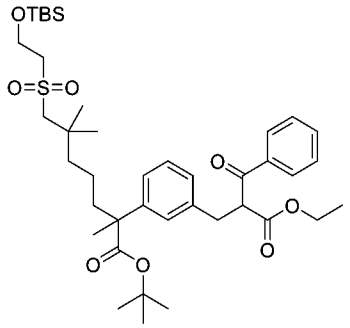
中間物124：2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0670】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124D，1.2 g，1.18 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.01 g，8.87 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝20:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(890 mg，99%)。MS (ESI): 529 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.72分鐘，純度：82% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

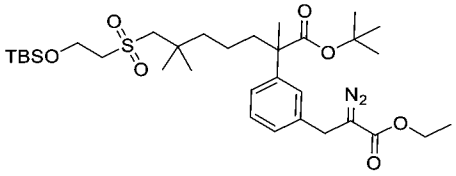
中間物124A：2-(3-(2-苯甲醯基-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁

基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0671】 在氮氣下向2-(羥基(苯基)甲基)丙烯酸乙酯(1.4 g，6.79 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64，4 g，6.11 mmol)及活性碳載鈀(10%，400 mg)。將混合物在100°C下攪拌5小時。在冷卻至室溫之後，將混合物在120 mL水及120 mL乙酸乙酯之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 120 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈淺黃色液體之標題化合物(2.4 g，54%)。MS (ESI): 753 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.46分鐘，純度：91% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

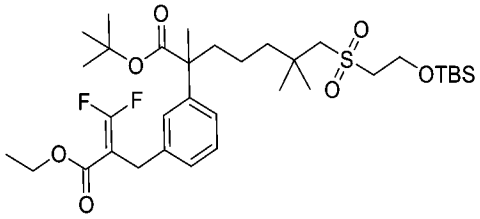
中間物124B：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0672】 向2-(3-(2-苯甲醯基-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124A，2.4 g，3.29 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺醯疊氮(778 mg，3.94 mmol)及三乙胺(499 mg，4.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用120 mL水稀釋，用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，

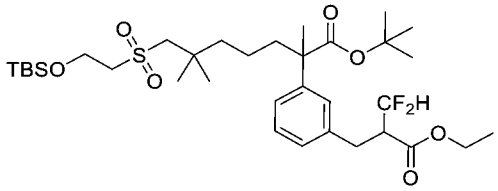
得到呈黃色液體之標題化合物(1.8 g，84%)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物124C：7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(乙氧基羰基)-3,3-二氟烯丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0673】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124B，1.8 g，2.76 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(910 mg，6.07 mmol)及(三氟甲基)三甲基矽烷(942 mg，6.62 mmol)。將混合物在60°C下攪拌5小時，然後冷卻至室溫，用100 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色液體之標題化合物(1.75 g，95%)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.54分鐘，純度：94% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

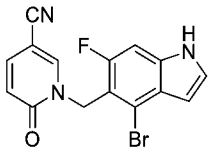
中間物124D. 7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



【0674】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-(乙氧基羰基)-3,3-二氟烯丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124C，1.2 g，1.19 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(120 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色液體之標題化合物(1.2 g，99%)。MS (ESI): 699 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純

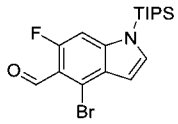
度：90% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物125：1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈



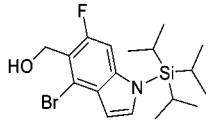
【0675】 向4-溴-5-(溴甲基)-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物125C，2.8 g，6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈(730 mg，6 mmol) 及碳酸鉀(1 g，7.2 mmol)。將混合物在70°C下攪拌1小時，然後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.4 g，70%)。MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物125A：4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-甲醛



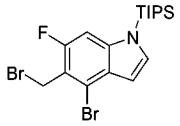
【0676】 向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(12.7 g，34.4 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(34.4 mL，2 M，68.8 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用N,N-二甲基甲醯胺(3.7 g，51.6 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌1小時。將反應混合物用水(100 mL)淬滅，升溫至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.0 g，52%)。MS (ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：94% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

中間物125B：(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲醇



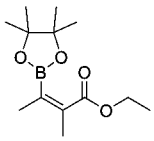
【0677】 向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-甲醛(中間物125A，5.2 g，1.3 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(740 mg，19.6 mmol)。將混合物攪拌3小時，然後用水(30 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(4.8 g，92%)。MS (ESI): 400, 402 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法033)。

中間物125C：4-溴-5-(溴甲基)-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



【0678】 向(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲醇(中間物125B，3 g，7.5 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加三溴化磷(3 g，11.2 mmol)。將混合物攪拌1小時，然後用水(30 ml)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.4 g，70%)。MS (ESI): 486 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：70% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

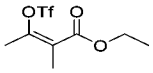
中間物126：(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丁-2-烯酸乙酯



【0679】 向(Z)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁-2-烯酸乙酯(中間物126A，6.9 g，25 mmol)在二噁烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(7.6 g，30 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (2 g，2.5 mmol)及乙酸鉀(7.4 g，75 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈液體之標題

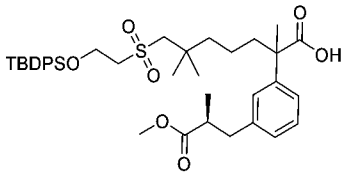
化合物(6 g，95%)。MS (ESI): 255 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：55% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

中間物126A：(Z)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁-2-烯酸乙酯

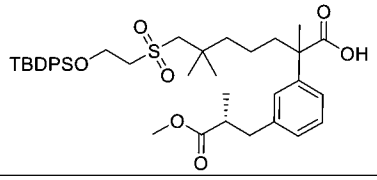


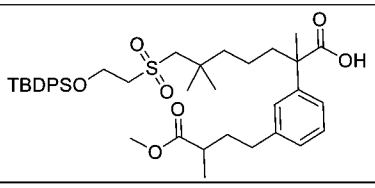
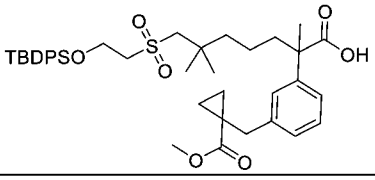
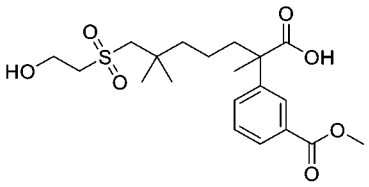
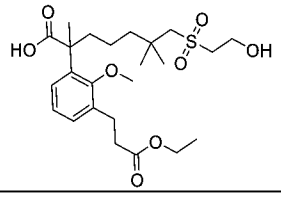
【0680】 向2-甲基-3-側氧基丁酸乙酯(7.2 g，50 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(12.9 g，100 mmol)及三氟甲磺酸酐(21 g，75 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2小時，然後升溫至室溫且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈液體之標題化合物(6.9 g，50%)。MS (ESI): 277 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

中間物127：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((*S*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸

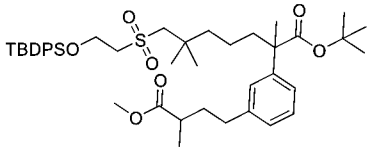


【0681】 將7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物65-4，32.8 g，43.7 mmol) 在含4 M氯化氫之1,4-二噁烷(175 mL)中之溶液在40°C下攪拌2小時且濃縮。殘留物用自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到標題化合物(24.8 g，82%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.75分鐘，純度：95% (254 nm)。(LC-MS方法012)。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
127-1		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	717 $[M+Na]^+$

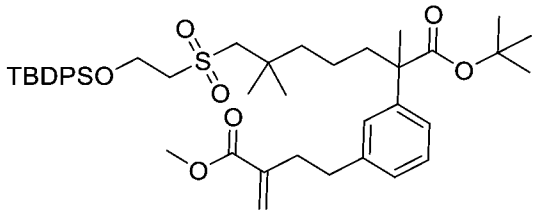
127-2		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	731 $[M+Na]^+$
127-3		7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	729 $[M+Na]^+$
127-4		7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(甲氧基羰基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	432 $[M+H_2O]^+$
127-5		2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	487

中間物128：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



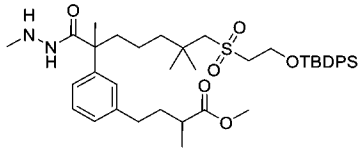
【0682】 向7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-(甲氧基羰基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物128A，9.0 g，11.8 mmol)在甲醇(200 mL)中之溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，3.0 g)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(9.0 g，99%)。MS (ESI): 787 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法009)。

中間物128A：7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-(甲氧基羰基)丁-3-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



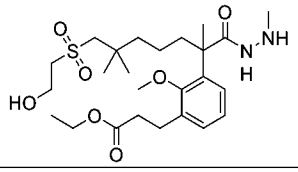
【0683】 向鋅(5.06 g，77.4 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之懸浮液中添加碘(327 mg，1.29 mmol)。將混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用1-(碘甲基)環丙烷甲酸甲酯(中間物118，6.18 g，25.7 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌40分鐘。向此溶液中添加2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(530 mg，1.29 mmol)、三-(二亞苄基丙酮)二鈀(591 mg，0.645 mmol)及7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物64-5，10 g，12.9 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾，且將濾餅用乙酸乙酯(150 mL)沖洗。將濾液用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(6.0 g，61%)。MS (ESI): 785 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法009)。

中間物129：4-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯

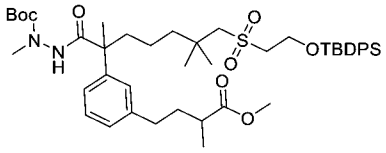


【0684】 向2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物129A，6.0 g，7.17 mmol)在1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4.0 M，17.9 mL，71.7 mmol)。將混合物在40℃下攪拌2.0小時且濃縮。將殘留物在飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)及乙酸乙酯(150 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(5.0 g，95%)。MS (ESI): 737 m/z [M+H]+，滯留時間：1.50分鐘，純度：88% (254 nm)。(LC-MS方法033)。

【0685】 基於針對中間物129描述之程序製備以下中間物

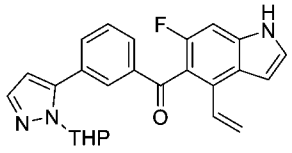
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
129-1		3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯	515

中間物129A：2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯



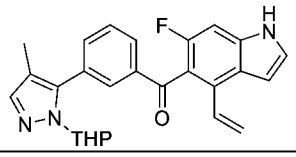
【0686】 向7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物127-2，6.0 g，8.46 mmol)在乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.48 g，10.2 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(2.37 g，8.46 mmol)及1-甲基咪唑(2.43 g，29.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(6.0 g，85%)。MS (ESI): 859 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法033)。

中間物130：(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮

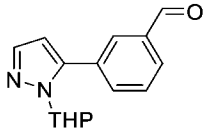


【0687】 向(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130D，6.8 g，16.30 mmol)在二甲亞碸(60 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(13.69 g，48.90 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小

時，然後用200 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(6.2 g，92%)。MS (ESI): 332 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

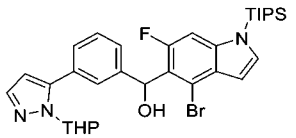
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
130-1		(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮	346 $[M+H-THP]^+$

中間物130A：3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醛



【0688】 向3-溴苯甲醛(10 g，54.36 mmol)在1,4-二噁烷(80 mL)及水(16 mL)中之攪拌溶液中添加1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(22.7 g，81.54 mmol)、碳酸銫(35.4 g，108.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(2.2 g，2.72 mmol)。將混合物在100℃下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 200 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.8 g，70%)。MS (ESI): 279 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。

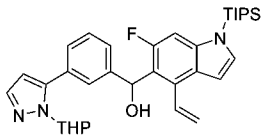
中間物130B：(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



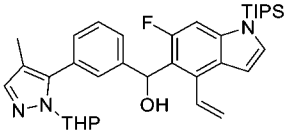
【0689】 在氬氣下向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(12.36 g，33.5 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰

(30 mL，60.9 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌1小時，然後用3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯甲醛(中間物130A，7.8 g，30.45 mmol)處理。將反應緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜，然後用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(12.2 g，60%)。MS (ESI): 542, 544 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：2.44分鐘，純度：88% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

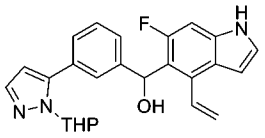
中間物130C：(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



【0690】 向(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130B，12.2 g, 19.51 mmol)在1,4-二噁烷(100 mL)及水(20 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.5 g，29.27 mmol)、碳酸銫(12.7 g，39.02 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(797 mg，0.98 mmol)。將混合物在100°C下攪拌隔夜，用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗品藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝4:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(10.3 g，92%)。MS (ESI): 490 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

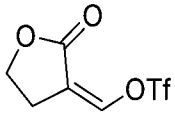
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
130C-1		(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇	588 $[M+H]^+$

中間物130D：(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇



【0691】 向(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲醇(中間物130C，10.3 g，17.97 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(36 mL，35.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用150 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(6.8 g，91%)。MS (ESI): 334 *m/z* $[M+H-THP]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物131：三氟甲磺酸(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲酯



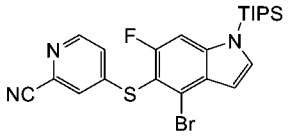
【0692】 在室溫下向二氫呋喃-2(3H)-酮(11 mL，139 mmol)在乙醚(200 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加甲酸乙酯(17 mL，209 mmol)及甲醇鈉(15.06 g，279 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在室溫下攪拌隔夜。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈固體之(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲醇鈉(15.00 g，79%)。此固體不經進一步純化即用於下一步驟。

【0693】 向上述濾餅(2.00 g，14.7 mmol)在水(20 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(2.0 mL，24.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之(Z)-3-(羥基亞甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮(0.70 g，42 %)。此油狀物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0694】 向上述油狀物(300 mg，2.63 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.92 mL，5.26 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.67 mL，3.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後倒入水(30 mL)中，且用二氯甲烷

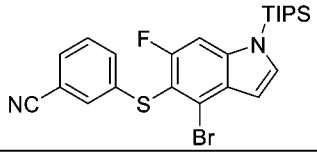
(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(230 mg，36%)。MS (ESI): 247 m/z [M+H]+，滯留時間：1.67分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

中間物132：4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈

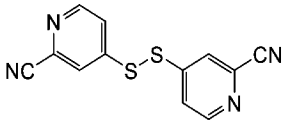


【0695】 在氬氣下向4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(1.97 g，5.33 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(2 M在四氫呋喃中) (3.3 mL，6.66 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌20分鐘，然後用含4,4'-二硫烷二基二吡啶甲腈(中間物132A，1.20 g，4.44 mmol)之四氫呋喃(5 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.40 g，18%)。MS (ESI): 504, 506 m/z [M+H]+，滯留時間：2.56分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0696】 基於針對中間物132描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
132-1		3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈	503, 505

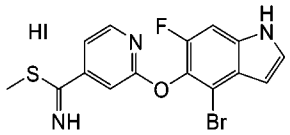
中間物132A：4,4'-二硫烷二基二吡啶甲腈



【0697】 向4-氯吡啶甲腈(15.00 g，108 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(24.73 g，217 mmol)。將混合物在室溫下攪

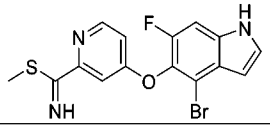
拌隔夜，然後用碘(13.74 g，54.1 mmol)處理，且再攪拌16小時。將反應混合物用水(500 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.20 g，4.10%)。MS (ESI): 271 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物133：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽



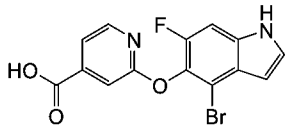
【0698】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代甲醯胺(中間物133C，366 mg，1.0 mmol)在丙酮(6 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.31 mL，5.00 mmol)。將混合物在60°C下攪拌4小時且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(0.48 g，59%)。MS (ESI): 380, 382 m/z [M+H]+，滯留時間：1.76分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0699】 基於針對中間物133描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133-1*		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 $[M+H]^+$；RT：1.57 min。(LC-MS方法4)

*硫醯胺之甲基化係以丙酮/碘甲烷(5.0 eq)/碳酸氫鈉(5.0 eq)/室溫實現的，與針對中間體133描述之程序稍有不同。

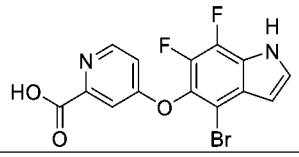
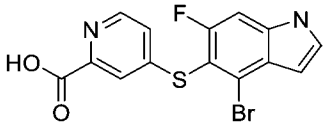
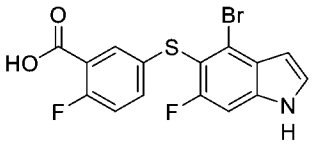
中間物133A：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸



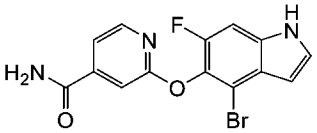
【0700】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸甲酯(中間物2-10，

0.37 g，1.00 mmol)在甲醇(3 mL)及四氫呋喃(9 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中，3.0 mL，3.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(0.34 g，91%)。MS (ESI): 351, 353 m/z [M+H]+，滯留時間：1.73分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0701】 基於針對中間物133A描述之程序製備以下中間物。

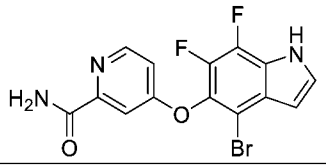
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133A-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲酸	369, 371 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法27)
133A-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲酸	367, 369 $[M+H]^+$；RT：1.50 min。(LC-MS方法21)
133A-3		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸	384, 386 $[M+H]^+$；RT：1.50 min。(LC-MS方法4)

中間物133B：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼醯胺

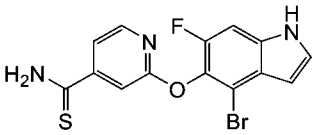


【0702】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼酸(中間物133A，0.35 g，1.00 mmol)、氯化銨(214 mg，4.0 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.0 mL，6.0 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(1.14 g，3.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(290 mg，60%產率)。MS (ESI): 350, 352 m/z [M+H]+，滯留時間：1.64分鐘，純度：72% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

【0703】 基於針對中間物133B描述之程序製備以下中間物。

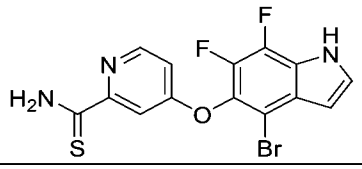
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133B-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶醯胺	368, 370 $[M+H]^+$；RT：1.41 min。(LC-MS方法27)

中間物133C：2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代甲醯胺

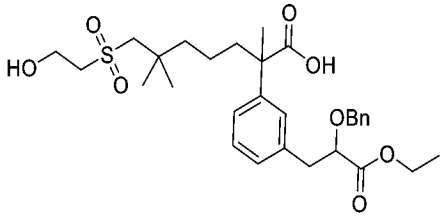


【0704】 向2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)異菸鹼醯胺(中間物133B，175 mg，0.5 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加勞森試劑(243 mg，0.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將溶劑經由蒸發移除。將殘留物在水(20 mL)及乙酸乙酯(25 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 15 mL)合併，用飽和碳酸氫鈉(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(170 mg，87%產率)。MS (ESI): 366, 368 m/z [M+H]+，滯留時間：1.78分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法033)。

【0705】 基於針對中間物133C描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
133C-1		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺	384, 386 $[M+H]^+$；RT：1.77 min。(LC-MS方法17)

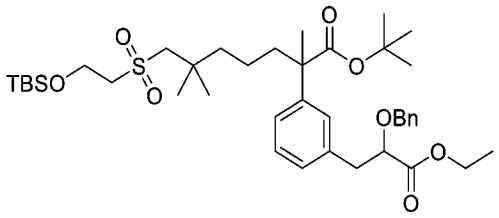
中間物134：2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0706】 向2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁

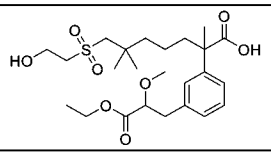
基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物134A，2.8 g，3.82 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.2 g，19.11 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑經由蒸發移除，且殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝20:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(630 mg，29.3%)。MS (ESI): 585 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物134A：2-(3-(2-(苄氧基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯

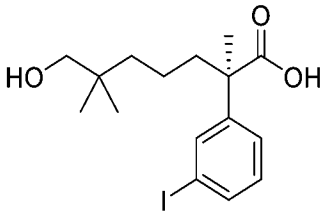


【0707】 向7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-重氮-3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯(中間物124B，2.2 g，3.37 mmol)在甲苯(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銠(II)二聚體(150 mg，0.34 mmol)及苯甲醇(1.82 g，16.86 mmol)。將混合物在65°C下攪拌3小時，然後冷卻至室溫且在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 100 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)純化，得到呈無色液體之標題化合物(2.8 g，3.82 mmol)。MS (ESI): 755 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：50% (214 nm) (LC-MS方法003)。

【0708】 使用相同之程序製備以下中間物。

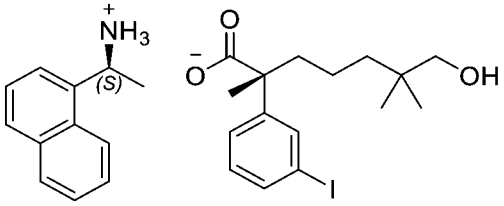
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
134-1		2-(3-(3-乙氧基-2-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 $[M+Na]^+$

中間物135：(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



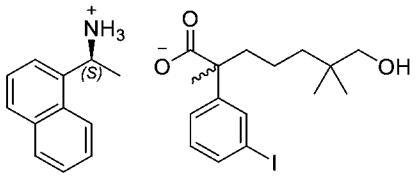
【0709】 將(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨之鏡像異構物1之手性鹽(中間物135B，233 g，415 mmol)懸浮在乙酸乙酯(1000 mL)中。將混合物用1N HCl (5 x 500 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(160.00 g，99%)。MS (ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物135A：約90% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨



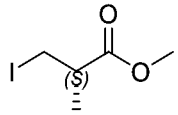
【0710】 向(S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺(127 mL，705 mmol)在乙酸乙酯(7.5 L)中之攪拌溶液中添加7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基-庚酸(中間物17B，500.00 g，1281 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜。將固體藉由過濾收集，且將濾餅用乙酸乙酯(800 mL)洗滌。然後將濕固體懸浮到EtOAc (1.7 L)中，且在室溫下攪拌20分鐘。將混合物過濾且用乙酸乙酯(800 mL)洗滌。收集固體且風乾，得到7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基-庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨之鏡像異構物1 (288 g，40%)。手性純度：95% (90% ee)。(手性條件：管柱：AD-H；移動相：正己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺)＝95:5；柱溫：40°C；流率：1.0 mL/min；波長：220 nm；儀器：Shimadzu；在進樣前將固體鹽用含1N鹽酸之乙腈脫鹽)

中間物135B：約98% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨



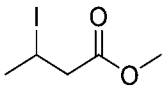
【0711】 將約90% ee之(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-1-(萘-1-基)乙-1-銨(中間物135A，186 g，315 mmol)之鏡像異構物1在乙腈(7.65 L)中之溶液回流5小時，然後在室溫下攪拌隔夜。將混合物過濾且用乙腈(2 x 450 mL)沖洗。將固體收集且*真空*乾燥，得到標題化合物(153 g，86%)。手性純度：99% (98% ee，手性方法與中間物135A相同)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 42.8, 10.4 Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.28-0.98 (m, 4H), 0.79 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

中間物136：(S)-3-碘-2-甲基丙酸甲酯

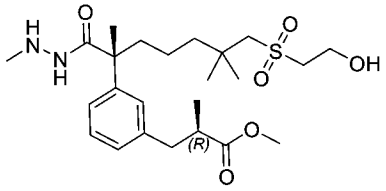


【0712】 向(2R)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(100 g，0.85 mol)在二氯甲烷(1.5 L)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三苯基膦(444 g，1.69 mol)、咪唑(115 g，1.69 mol)，然後分批添加碘(430 g，1.69 mol)。將反應升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物過濾。將濾液濃縮。將殘留物用含10%乙酸乙酯之石油醚(1 L)處理，然後再次過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-5%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(183 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0713】 基於針對中間物137及/或中間物136描述之程序製備以下中間物。

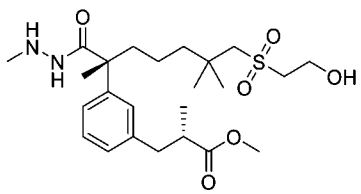
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
136-1		3-碘丁酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48-4.42 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

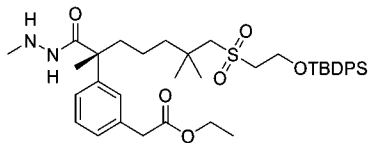
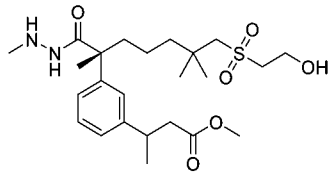
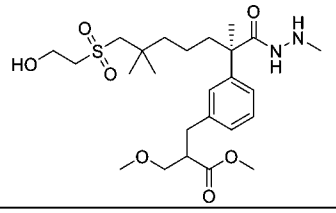
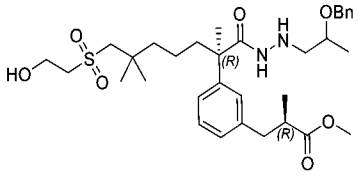
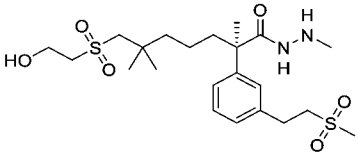
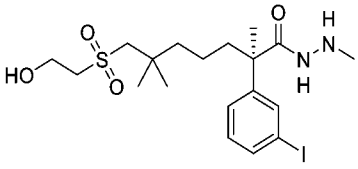
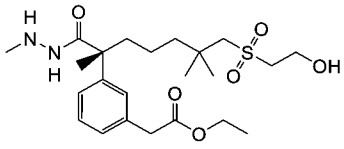
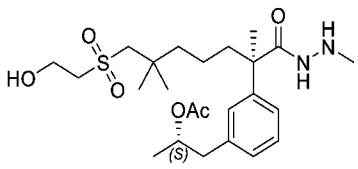
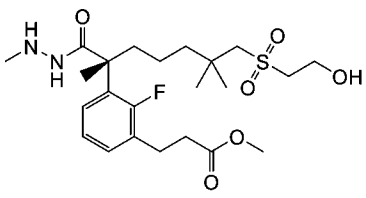
中間物137：(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯

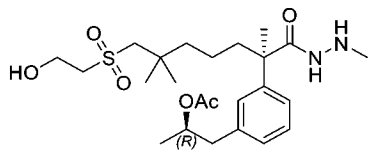
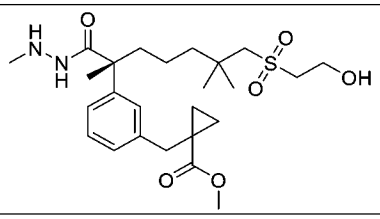
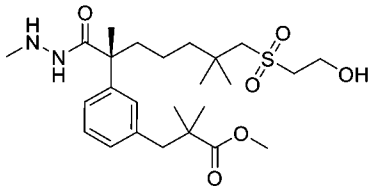
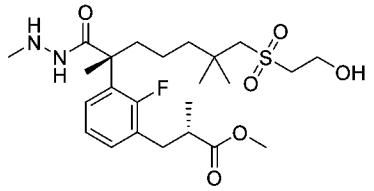
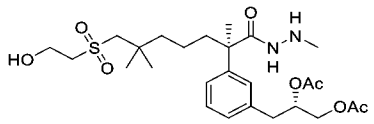
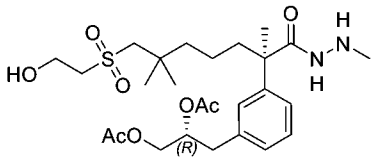


【0714】 向2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯(中間物137I，150.00 g，257 mmol)在二氯甲烷(800 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(200 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時且濃縮。將殘留物用水(1000 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和至pH約7，且用乙酸乙酯(2 x 800 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(120 g，97%)。MS (ESI): 485 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (214 nm)；滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.4% (>99% ee，254 nm)，RT = 1.75分鐘(手性SFC管柱條件：管柱：AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 80:20)；注射體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；波長：214 nm；柱溫：40℃)。

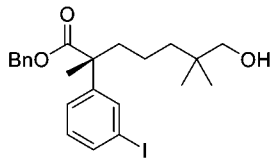
【0715】 基於針對中間物137及/或中間物137A至中間物137I描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137-1		(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	485 [M+H]；RT 1.47 min。(LC-MS方法4)

137-2		(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯	709.0 $[M+H]^+$；RT：2.11 min。(LC-MS方法27)
137-3		3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸甲酯	485 $[M+H]^+$；RT：1.75 min。(LC-MS方法16)
137-4		2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯	515 $[M+H]^+$；RT：1.71 min。(LC-MS方法16)
137-5		(2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(苄氧基)丙基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	619 $[M+H]^+$；RT：1.81 min。(LC-MS方法16)
137-6		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼	491 $[M+H]^+$；RT：1.37 min。(LC-MS方法16)
137-7		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼	511 $[M+H]^+$；RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
137-8		(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯	471 $[M+H]^+$；RT：1.53 min。(LC-MS方法4)
137-9		乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯	485 $[M+H]^+$；RT：1.48 min。(LC-MS方法4)
137-10		(R)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯	489 $[M+H]^+$；RT：1.46 min。(LC-MS方法3)

137-11		乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯	485 [M+H]+；RT：1.48 min。(LC-MS方法3)
137-12		(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	497 [M+H]+；RT：1.70 min。(LC-MS方法027)
137-13		(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯	499 [M+H]+；RT：1.52 min。(LC-MS方法003)
137-14		(S)-3-(2-氟-3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯	503 [M+H]+；RT：1.44 min。(LC-MS方法004)
137-15		二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置)	543 [M+H]+；RT：1.42 min。(LC-MS方法004)
137-16		二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 R:S在二醇位置)	543 [M+H]+；RT：1.42 min。(LC-MS方法004)

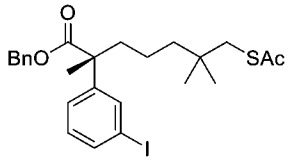
中間物137A：(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0716】 向(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物135，160.00 g，410 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(800 mL)中之攪拌溶液中添加溴化苄(73.6 g，430 mmol)及碳酸鉀(85.00 g，615 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(1.5 L)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-25%

乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(190.00 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.80-0.77 (m, 6H) ppm。MS (ESI): 503 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC：RT = 1.630 min，99% (98% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：3.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。)

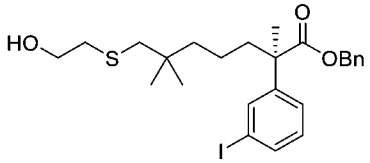
中間物137B：(R)-7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0717】 在0°C下向三苯基膦(207.48 g，791 mmol)在四氫呋喃(1.5 L)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(154 mL，791 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體。在0°C下滴加(R)-7-羥基-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137A，190.00 g，396 mmol)及硫乙酸(2.00 eq，57 mL，791 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物在0°C下攪拌1小時，然後在室溫下攪拌16小時，且濃縮。將殘留物用含10%乙酸乙酯之石油醚(1.0 L)漿化0.5小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱x 2，用含0-10%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(200.00 g，94%)。MS (ESI): 561 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：91% (214 nm)；純度：91% (214 nm)；滯留時間：2.39分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 1.35 min，99.3% (98.6% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：0.80 uL；

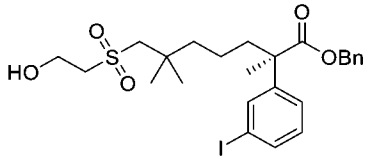
運行時間：4.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃。)

中間物137C：(R)-7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0718】 向(R)-7-(乙醯基硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137B，200.00 g，390 mmol)在乙醇(500 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中滴加2-溴乙醇(34 mL，483 mmol)及乙醇鈉(20%在乙醇中，189.56 g，557 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1.0小時，用水(1.0 L)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 600 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(190 g，95%)。MS (ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：86% (214 nm)；(214 nm)；滯留時間：2.28分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 2.10 min，99.5% (99% ee) (手性SFC管柱條件：管柱：OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) (90:10)；注入體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃。)

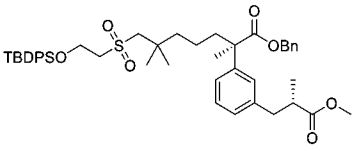
中間物137D：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



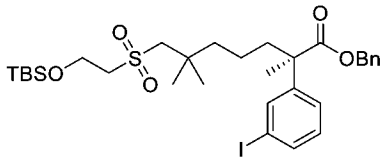
【0719】 向(R)-7-((2-羥乙基)硫基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137C，190 g，352 mmol)在甲醇(800 mL) 中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中滴加四水合鉬酸銨(65.00 g，52.6 mmol)在過氧化氫(30%在水中，250 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用水(1200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(5 x 500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(190 g，94%)。MS (ESI): 595 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：

>99% (214 nm)；滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 10.24 min，99.0% (98% ee) (手性管柱條件：管柱：AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及254 nm)。

【0720】 基於針對中間物137D描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137D-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	807 *m/z* [M+Na] RT：2.54 min。(LC-MS方法4)

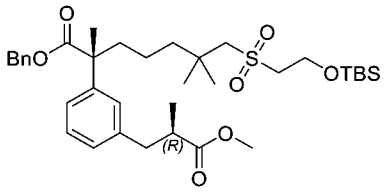
中間物137E：(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0721】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137D，190 g，332 mmol)在二氯甲烷(1.0 L)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(52.52 g，348 mmol)及咪唑(33.89 g，498 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g x 2矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(210.00 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 6H), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 5H), 1.10-0.95 (m, 8H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 709 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.48分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：RT = 29.43 min，>99% (>99% ee) (手性管柱條件：管柱：IC, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：

異丙醇(0.1%二乙胺)＝90:10)；注入體積：10.00 uL；運行時間：45.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm；柱溫：40℃)。

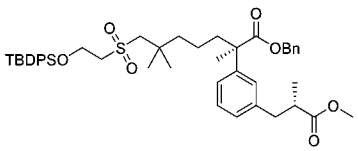
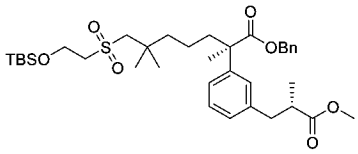
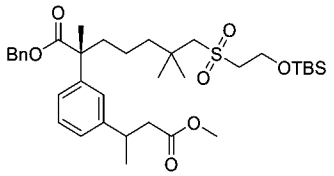
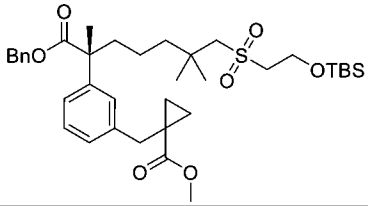
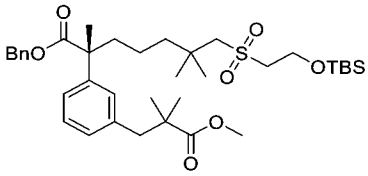
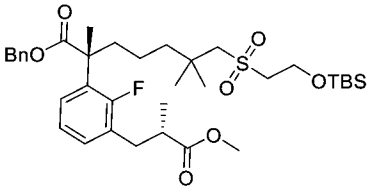
中間物137F：(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



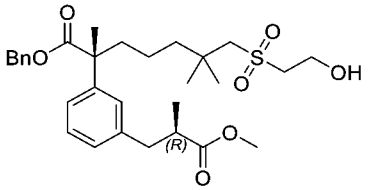
【0722】 在氬氣下向鋅(119.95 g，1835 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(800 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘(7.76 g，30.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後用(2S)-3-碘-2-甲基-丙酸甲酯(中間物136，104.59 g，459 mmol)處理，且再攪拌40分鐘。向此混合物中添加2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(12.55 g，30.6 mmol)、三(二亞苄基-丙酮)-二鈀(14.00 g，15.3 mmol)、(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，210.00 g，306 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，用水(2000 mL)及乙酸乙酯(1500 mL)稀釋。過濾混合物。將濾液用乙酸乙酯(2 x 1000 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(2 x 330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(186 g，92%)。MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：89% (214 nm)；滯留時間：2.35分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：>99% (>99% ee，254 nm)，RT = 19.39 min，(手性管柱條件：管柱：AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 95:5)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及254 nm)。

【0723】 基於針對中間物137F描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

137F-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	807 *m/z* [M+Na] RT：2.54 min。(LC-MS方法4)
137F-2		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	683 *m/z* [M+Na]；RT：2.43 min。(LC-MS方法4)
137F-3		(2R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	683 *m/z* [M+Na]；RT：3.22 min。(LC-MS方法4)
137F-4		(R)-1-(3-(1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯	695 *m/z* [M+Na]；RT：2.46 min。(LC-MS方法4)
137F-5		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	697 *m/z* [M+Na]；RT：2.47 min。(LC-MS方法3)
137F-6		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	701 *m/z* [M+Na]；RT：2.35 min。(LC-MS方法4)

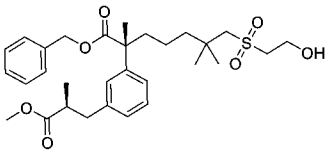
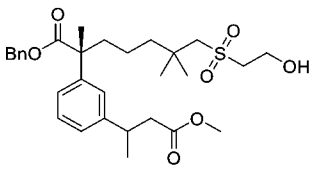
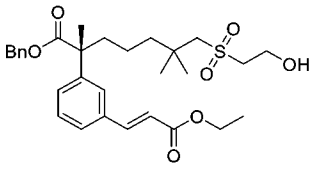
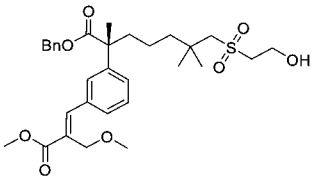
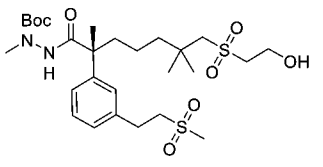
中間物137G：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



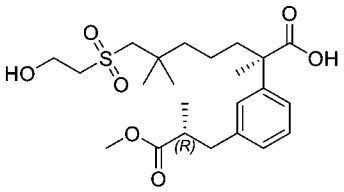
【0724】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137F，186.00 g，281 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加四*正*丁基氟化銨(1 N在四氫呋喃中，422 mL，422 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯

(1000 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-85%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(145 g，94%)。MS (ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：97% (214 nm)；滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.4% (>99% ee，254 nm)，RT = 11.99分鐘(手性管柱條件：管柱：OJ-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)：乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；儀器：Shimadzu；波長：214 nm及214 nm)。

【0725】 基於針對中間物137G描述之程序製備以下中間物。

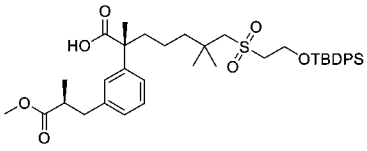
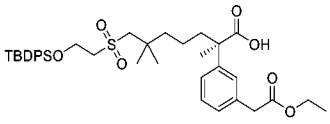
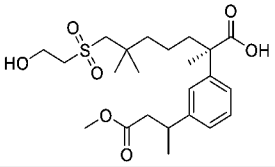
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137G-1		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	569 [M+Na] RT 1.97 min。(LC-MS方法4)
137G-2		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	569 [M+Na] RT 2.62 min。(LC-MS方法16)
137G-3		(R,E)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	545 [M+Na] RT 1.92 min。(LC-MS方法16)
137G-4		(R,E)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	597 [M+Na] RT 2.57 min。(LC-MS方法16)
137G-5		(R)-2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	613 [M+Na] RT 1.70 min。(LC-MS方法33)

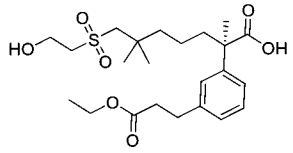
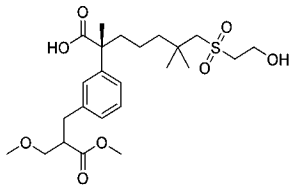
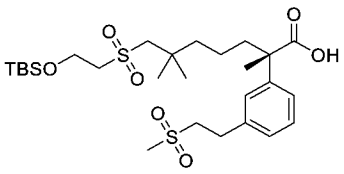
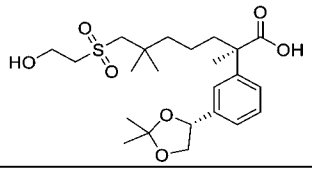
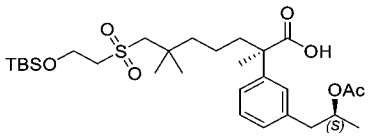
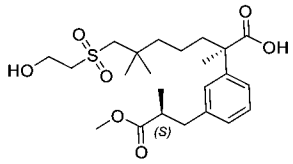
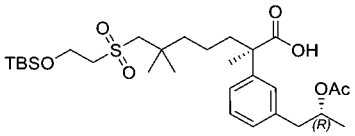
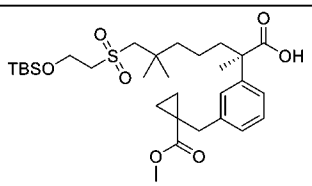
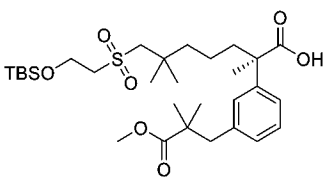
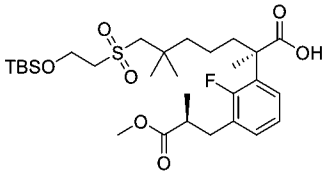
中間物137H：(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0726】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137G，145 g，265 mmol)在甲醇(1000 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，20 g)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌6小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(120 g，99%)。MS (ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.5% (99% ee，214 nm)，RT = 1.61分鐘(手性SFC管柱條件：管柱：IG-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 65:35)；注射體積：5.00 uL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；波長：214 nm；柱溫：40°C)。

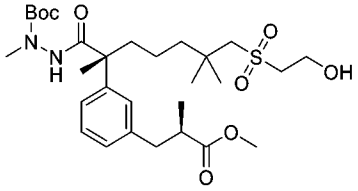
【0727】 基於針對中間物137H描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137H-1		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	717.0 [M+Na]；RT 2.28 min。(LC-MS方法4)
137H-2		(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	703 [M+H]；RT 2.49 min。(LC-MS方法4)
137H-3		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 2.14 min。(LC-MS方法16)

137H-4		(R)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.62 min。(LC-MS方法16)
137H-5		(2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	509 [M+Na]；RT 1.64 min。(LC-MS方法4)
137H-6		(S)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚酸	577 [M+H]；RT 2.03 min。(LC-MS方法4)
137H-7		(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.65 min。(LC-MS方法4)
137H-8		(R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]；RT 2.10 min。(LC-MS方法4)
137H-9		(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	479 [M+Na]；RT 1.88 min。(LC-MS方法33)
137H-10		(R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸	593 [M+Na]；RT 2.10 min。(LC-MS方法003)
137H-11		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	605 [M+Na]；RT 2.11 min。(LC-MS方法004)
137H-12		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	607 [M+Na]；RT 2.41 min。(LC-MS方法003)
137H-13		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸	611 [M+Na]；RT 208 min。(LC-MS方法003)

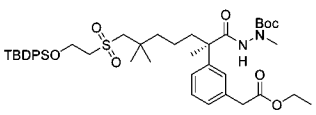
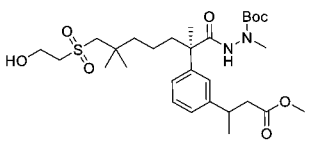
中間物137I：2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧

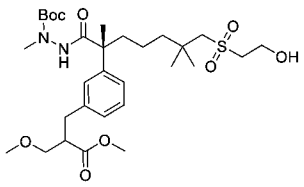
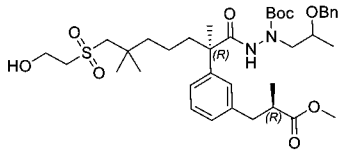
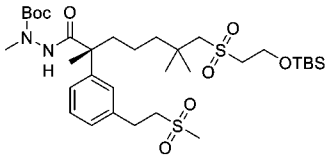
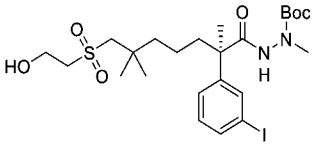
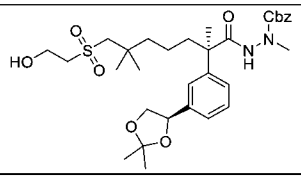
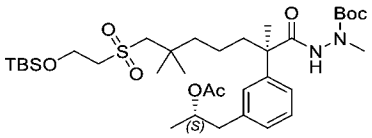
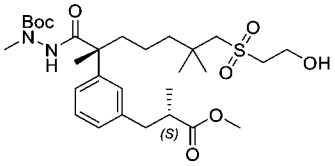
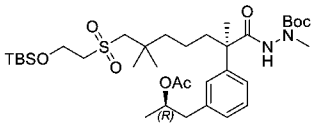
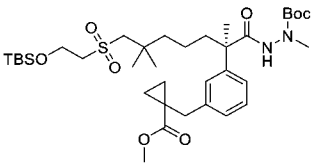
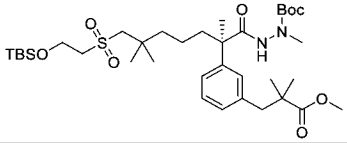
基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯

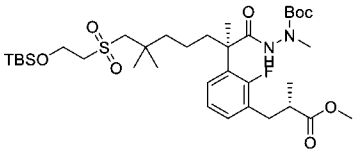
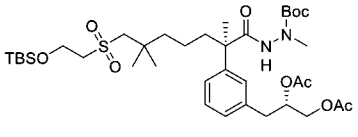
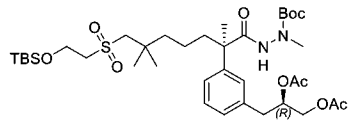


【0728】 向(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H，120 g，263 mmol)在乙腈(800 mL)中之攪拌溶液中添加N-胺基-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(40.34 g，276 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(73.72 g，263 mmol)及1-甲基咪唑(73 mL，920 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(1500 mL)稀釋。將溶液用0.5 N鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(150 g，98%)。MS (ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：86% (214 nm)；滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法4)。手性HPLC純度：99.6% (>99% ee，254 nm)，RT = 15.39分鐘(手性管柱條件：管柱：AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺)/乙醇(0.1%二乙胺 = 90:10)；注入體積：10.00 uL；運行時間：30.0分鐘；流率：1.0 mL/min；波長：214 nm及254 nm；柱溫：40°C)。

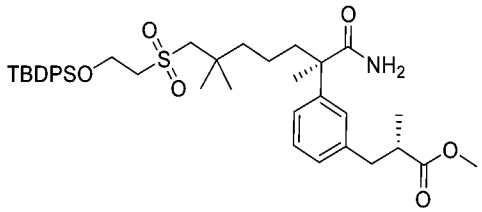
【0729】 基於針對中間物137I描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
137I-1		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	831.0 $[M+Na]^+$ RT：2.33 min。(LC-MS方法4)
137I-2		2-((2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(4-甲氧基-4-側氧基丁-2-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	607.0 $[M+Na]^+$ RT：2.34 min。(LC-MS方法16)

137I-3		2-((2R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	637 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法16)
137I-4		1-(2-(苄氧基)丙基)-2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)肼-1-甲酸三級丁酯	741 $[M+Na]^+$ RT：2.00 min。(LC-MS方法4)
137I-5		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	727 $[M+Na]^+$ RT：2.13 min。(LC-MS方法4)
137I-6		(R)-2-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	633 $[M+Na]^+$ RT：1.94 min。(LC-MS方法4)
137I-7		2-((R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸苄酯	641 $[M+H]^+$ RT：1.52 min。(LC-MS方法17)
137I-8		2-((R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	721 $[M+Na]^+$ RT：1.52 min。(LC-MS方法4)
137I-9		2-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	607 $[M+Na]^+$ RT：1.71 min。(LC-MS方法12)
137I-10		2-((R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	721 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法003)
137I-11		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((1-(甲氧基羰基)環丙基)甲基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	733 $[M+Na]^+$ RT：2.24 min。(LC-MS方法004)
137I-12		(R)-2-(7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)	735 $[M+Na]^+$ RT：2.24

		苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	min。(LC-MS方法004)
137I-13		2-((R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚醯基)-1-甲基肼-1-甲酸三級丁酯	739 $[M+Na]^+$ RT：2.17 min。(LC-MS方法004)
137I-14		二乙酸(S)-3-(3-((R)-1-(2-(三級丁氧基羰基)-2-甲基肼基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置)	779 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法034)
137-15		二乙酸(R)-3-(3-((R)-1-(2-(三級丁氧基羰基)-2-甲基肼基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 R:S在二醇位置)	779 $[M+Na]^+$ RT：2.21 min。(LC-MS方法034)

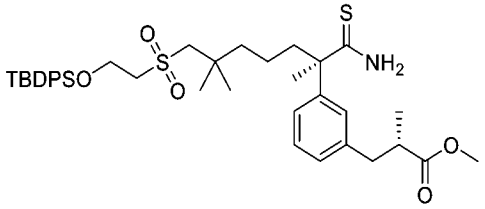
中間物138：(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【0730】 向(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1，1.25 g，1.8 mmol)、氯化銨(385 mg，7.19 mmol)及N'N-二異丙基乙胺(9 mL，10.8 mmol)在二甲基甲醯胺(15 mL)中之攪拌溶液中添加2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.05 g，5.4mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(45 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 35 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.01 g，80%)。MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (214 nm)；滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方

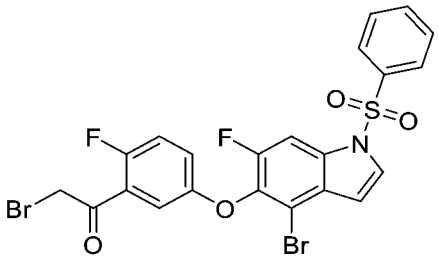
法27)。

中間物139：(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-硫酮庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【0731】 向(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物138，1.0 g，1.44 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加勞森試劑(758 mg，1.87 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.51 g，49%)。MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$；純度：97% (214 nm)；滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法33)。

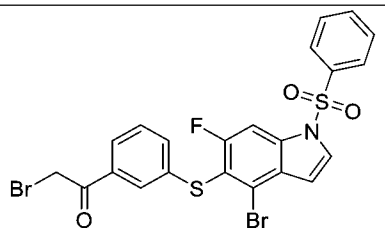
中間物140：2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮



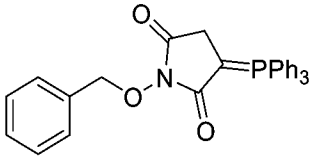
【0732】 向1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物21B-1，1.00 g，1.68 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化吡啶鎓(537 mg，1.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用60 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 4:1溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(650 mg，56%)。MS (ESI): 608 *m/z* $[M+Na]^+$；

純度：97% (214 nm)；滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

【0733】 基於針對中間物140描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
140-1		2-溴-1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮	606 *m/z* $[M+Na]^+$ RT 2.14 min。(LC-MS方法42)

中間物141：1-(苄氧基)-3-(三苯基-l5-膦亞基(phosphaneylidene))吡咯啶-2,5-二酮



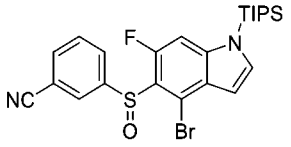
【0734】 向順丁烯二酸酐(1 g，10.5 mmol)及O-苄基羥胺鹽酸鹽(1.75 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中滴加三乙胺(1.12 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗(E)-4-((苄氧基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸。

【0735】 將上述粗(E)-4-((苄氧基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸溶解在乙酸酐(4 mL)及乙酸鈉(0.20 g，2.48 mmol)中。將反應混合物在100°C下攪拌2小時。在完成後，將溶液倒入冰冷水中，且使混合物升溫至室溫。將沉澱藉由過濾收集，得到粗1-(苄氧基)-1H-吡咯-2,5-二酮。

【0736】 向上述粗1-(苄氧基)-1H-吡咯-2,5-二酮(0.5 g，1.2 mmol)在乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(0.32 g，1.2 mmol)。將混合物在100°C下加熱5小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(280 mg，共6%，三個步驟)。MS (ESI): 466 m/z [M+H]+；純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.32分鐘(LC-MS

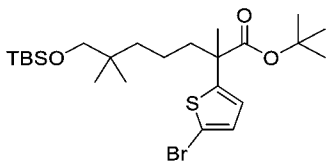
方法4)。

中間物142：3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)苯甲腈



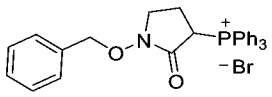
【0737】 向3-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈(中間物132-1，1.30 g，2.58 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(535 mg，3.10 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(700 mg，52%)。MS (ESI): 519, 521 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：2.40分鐘(LC-MS方法4)。

中間物143：2-(5-溴噻吩-2-基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯



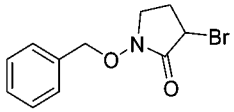
【0738】 向7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基-2-(噻吩-2-基)庚酸三級丁酯(中間物16-19，10000 mg，22.7 mmol)在二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴-琥珀醯亞胺(1.10 eq，4442 mg，25.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-5%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(10500 mg，77%)。MS (ESI): 541, 543 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：87% (214 nm)；滯留時間：4.67分鐘(LC-MS方法33)。

中間物144：(1-(苄氧基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)三苯基溴化鏻



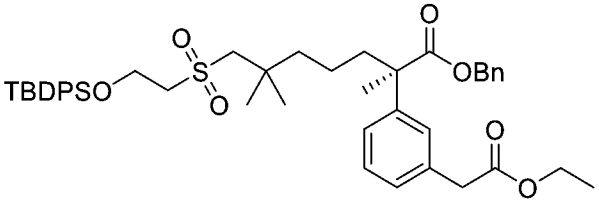
【0739】 向1-(苄氧基)-3-溴吡咯啶-2-酮(中間物144A；540 mg，2.0 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(524 mg，5.0 mmol)。將混合物在60℃下攪拌30小時，冷卻至室溫且過濾。將濾餅用四氫呋喃沖洗且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(645 mg，60%)。LC-MS：純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.10分鐘(LC-MS方法4)。

中間物144A：1-(苄氧基)-3-溴吡咯啶-2-酮



【0740】 向2,4-二溴丁醯氯(1.32 g；4.95 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(-20℃)之溶液中添加鄰苄基羥胺(0.58 mL；5.0 mmol)及三乙胺(0.70 mL；5.0 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將混合物攪拌30 min，用水(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物溶解在20 mL二氯甲烷中，在劇烈攪拌下用Amberlite IRA-400 (呈OH^-形式)及1.5 g 50% NaOH溶液處理。在室溫下攪拌4小時之後，將混合物過濾。將濾液用水洗滌。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠急速層析法(溶析液：含20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，60%)。MS (ESI): 270, 272 *m/z* $[M+H]^+$；純度：95% (214 nm)；滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法4)。

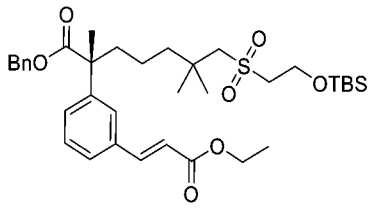
中間物145：(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0741】 向鋅(2.90 g，44.4 mmol)在四氫呋喃(120 mL)中之攪拌懸浮液中

添加碘(0.19 g，0.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後用溴乙酸乙酯(2.5 mL，22.2 mmol)處理，且在50℃下攪拌5分鐘，然後在室溫下攪拌2小時。將所得之溶液滴加至雙(三三級丁基膦)鈀(0) (0.19 g, 0.37 mmol)及(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯 (中間物137E，6.00 g，7.4 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(20 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在75℃下攪拌16小時，冷卻至室溫且過濾。將濾液用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.40 g，41%)。MS (ESI): 793 *m/z* $[M+Na]^+$；純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.49分鐘(LC-MS方法4)。

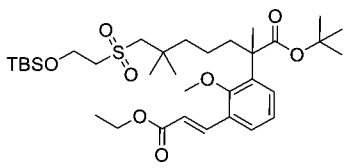
中間物146：(R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



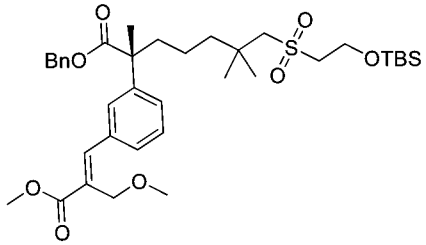
【0742】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，10.0 g, 14.6 mmol)在1,4-二噁烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(6.58 g，29.1 mmol)、碳酸鉀(6.04 mg，43.7 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(1.19 g，1.46 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌3小時，冷卻至室溫，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈微黃色油狀物之標題化合物(8.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 659 m/z [M+H]+，純度：

86% (214 nm)；滯留時間：2.34分鐘(LC-MS方法4)。

【0743】 基於針對中間物146描述之程序製備以下中間物。

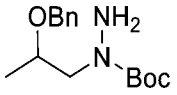
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
146-1		(E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯基)-2,6,6-三甲基庚酸三級丁酯	677 [M+Na] RT：2.32 min。(LC-MS方法26)

中間物147. (R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0744】 在室溫下向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5.00 g，7.28 mmol)、2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸甲酯(1.89 g，14.6 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(7.6 mL, 43.7 mmol)在N-甲基-2-吡咯啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鈀(II) (0.16 g，0.728 mmol)。將反應在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.68 g，5.27 mmol，72%)。LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：98% (214 nm)；滯留時間：3.15分鐘(LC-MS方法16)。

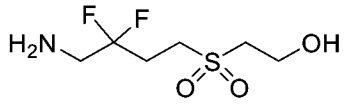
中間物148. 1-(2-(苄氧基)丙基)肼-1-甲酸三級丁酯



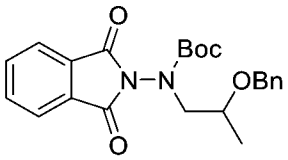
【0745】 向N-(2-苄氧基丙基)-N-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三

級丁酯(中間物148A，1.70 g，4.14 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.04 g，20.7 mmol)。將混合物在80°C下攪拌1小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 2:1溶析)純化，得到呈無色液體之標題化合物(1.20 g，3.85 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 303 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：91% (214 nm)；滯留時間：1.80分鐘(LC-MS方法4)。

【0746】 基於針對中間物148描述之程序製備以下中間物。

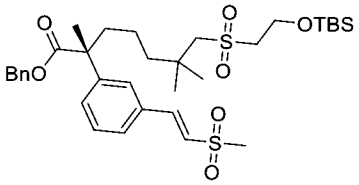
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
148-1		2-((4-胺基-3,3-二氟丁基)磺醯基)乙-1-醇	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83-3.71 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm

中間物148A. (2-(苄氧基)丙基)(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯



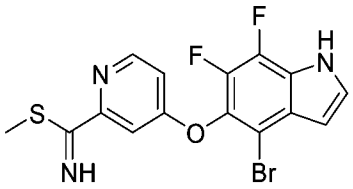
【0747】 向三苯基膦(3.31 g，12.6 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.5 mL，12.6 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後用含2-苄氧基丙-1-醇(700 mg，4.21 mmol)及N-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)胺基甲酸三級丁酯(3.49 g，12.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用100 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯＝4:1溶析)純化，得到呈無色液體之標題化合物(1.70 g，3.93 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 433 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：83% (214 nm)；滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法4)。

中間物149. (R,E)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙烯基)苯基)庚酸苄酯



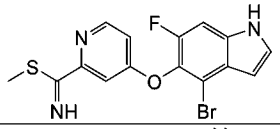
【0748】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，4.12 g，5.99 mmol)在甲苯(40 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基磺醯乙烯(1.27 g，12.0 mmol)、三乙胺(1.6 mL，11.5 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (0.12 g，0.23 mmol)。將反應混合物在120°C下加熱16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.60 g，63%)。LC-MS: MS (ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)；滯留時間：2.23分鐘(LC-MS方法4)。

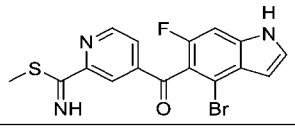
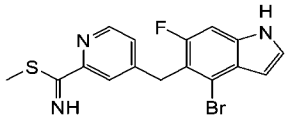
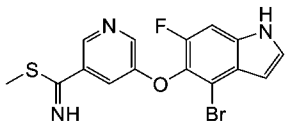
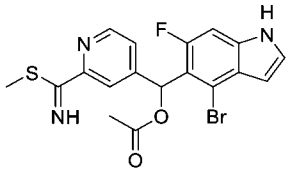
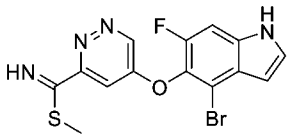
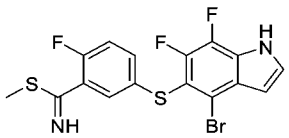
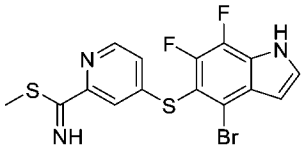
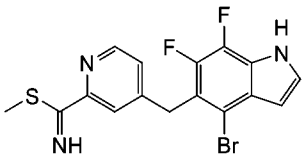
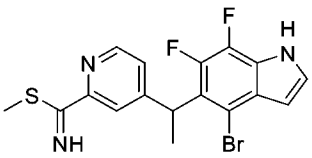
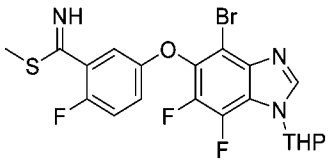
中間物150. 4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯



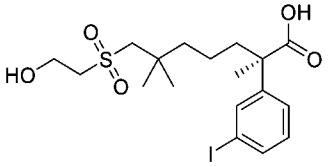
【0749】 向4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物133C-1，340 mg，0.88 mmol)在丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.44 mL，7.1 mmol)及碳酸氫鈉(595 mg，7.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(20 mL)淬滅，且用DCM (2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(0.32 g，粗品，不經進一步純化即用於下一步驟)。LC-MS: MS (ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$；純度：68% (214 nm)；滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法17)。

【0750】 基於針對中間物150描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
150-1		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 [M+H] RT：1.58 min。 (LC-MS方法4)

150-2		4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	392, 394 [M+H] RT：1.50 min。(LC-MS方法17)
150-3		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	378, 380 [M+H] RT：1.59 min。(LC-MS方法4)
150-4		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	380, 382 [M+H] RT：1.83 min。(LC-MS方法27)
150-5		乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯	436, 438 [M+H] RT：1.51 min。(LC-MS方法4)
150-6		5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯	381, 383 [M+H] RT：178 min。(LC-MS方法21)
150-7		5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯	431, 433 [M+H] RT：178 min。(LC-MS方法003)
150-8		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	414, 416 [M+H] RT：1.48 min。(LC-MS方法22)
150-9		4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	396, 398 [M+H] RT：1.58 min。(LC-MS方法42)
150-10		4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯	410, 412 [M+H] RT：1.77 min。(LC-MS方法40)
150-11		5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯	500, 502 [M+H] RT：1.77 min。(LC-MS方法43)

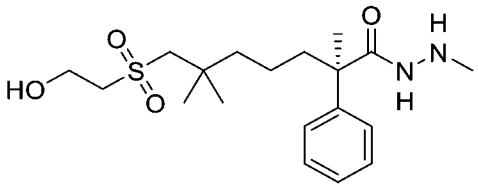
中間物151. (R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸



【0751】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯

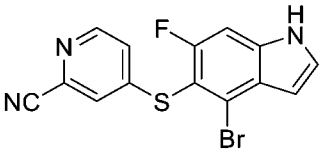
基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，2.40 g，3.49 mmol)在甲醇(10 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加1 M氫氧化鋰(10 mL，10 mmol)。將混合物在60℃下攪拌6小時，冷卻至室溫，且用1 M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0至100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.20 g，71%)。LC-MS: MS (ESI): 501 *m/z* $[M+18]^+$；純度：>99% (254 nm)；滯留時間：1.38分鐘(LC-MS方法4)。

中間物152. (R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼



【0752】 向(2R)-7-(2-羥乙基磺醯基)-2-(3-碘苯基)-N',2,6,6-四甲基-庚烷醯肼(中間物137-7，1.20 g，2.35 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，250 mg)。將混合物在氫氣球氛圍下攪拌6小時，然後通過矽藻土墊過濾且將濾餅用甲醇沖洗。將濾液濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.66 g，69%)。LC-MS: MS (ESI): 385 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)；滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法4)。

中間物153. 4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲腈



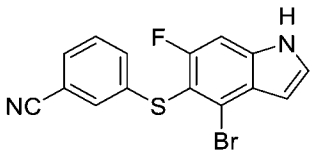
【0753】 向4-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物153B，70.00 g，190 mmol)在二甲基甲醯胺(350 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(76 mL，570 mmol)。將混合物在100℃下攪拌4小時且濃縮。殘留物棕色固體(75 g，(E)-4-((2-溴-3-(2-(二甲基胺基)乙烯基)-6-氟-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈)不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 396, 398

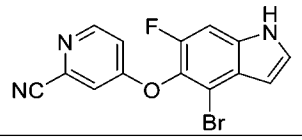
m/z [M-$NHMe_2$+H_2O]$^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：37% (254 nm) (LC-MS方法26)。

【0754】 向上述棕色殘留物(75.0 g，177 mmol)在甲醇(200 mL)及四氫呋喃(200 mL)中之攪拌溶液中添加氯化亞錫二水合物(79.97 g，354 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用1000 mL水及1000 mL乙酸乙酯稀釋，用1N氫氧化鈉溶液鹼化至pH約8。將混合物過濾，將濾餅用乙酸乙酯洗滌，且將濾液用乙酸乙酯(3 x 1000 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色固體之4-(4-溴-6-氟-1-羥基-吲哚-5-基)硫基吡啶-2-甲腈(61.00 g，167 mmol，94.53%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 364, 366 m/z [M+H]+，滯留時間：1.78分鐘，純度：58% (254 nm) (LC-MS方法3)。

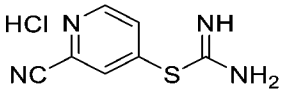
【0755】 向2-溴-1-苯基-乙酮(33.3 g，167 mmol)在四氫呋喃(150 mL)及甲醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加4-(4-溴-6-氟-1-羥基-吲哚-5-基)硫基吡啶-2-甲腈(上述棕色固體，61.00 g，167 mmol)及三乙胺(47 mL，335 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用1000 mL水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 1000 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之4-[(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-甲腈(25.00 g，71.8 mmol，43%，3個步驟)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.3-7.37 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 1H)。

【0756】 基於針對中間物153及/或針對中間物153A至中間物153B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$
153-1		3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲腈	347, 349

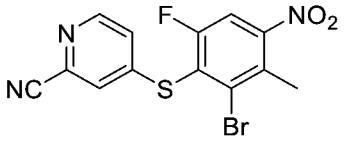
153-2		4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶甲腈	332, 334 [M+H] RT：1.82 min。(LC-MS方法4)

中間物153A. 硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽



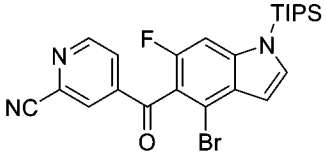
【0757】 向4-氯吡啶-2-甲腈(100 g，722 mmol)在乙醇(300 mL)中之懸浮液中添加硫脲(57.69 g，758 mmol)。將混合物回流2個半小時，冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，且用乙醇(2 x 200 mL)沖洗，乾燥，得到呈綠色固體之標題化合物(134 g，593 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：0.35分鐘，純度：>90% (214 nm) (LC-MS方法3)。

中間物153B. 4-((2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈



【0758】 向2-(2-氰基-4-吡啶基)異硫脲鹽酸鹽(123 g，573 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(720 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(45.84 g，1146 mmol)及水(574 g，32 mol)，將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後用3-溴-1,2-二氟-4-甲基-5-硝基-苯(151.61 g，602 mmol)處理，將混合物在室溫下攪拌2小時，然後過濾。將濾餅用水(3 x 1L)沖洗，然後溶解在乙酸乙酯(1 L)中。將此溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。然後將殘留物用石油醚(1 L)漿化1小時。將固體藉由過濾收集，得到標題化合物(200 g，489 mmol，85%)。LC-MS: MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法33)。

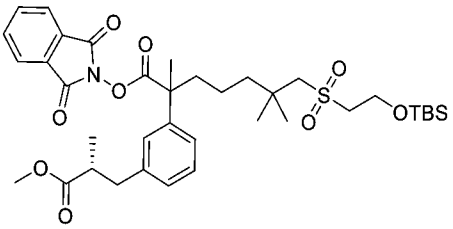
中間物154. 4-(4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-羰基)吡啶甲腈



【0759】 在0°C下向4-[(4-溴-6-氟-1-三異丙基矽基-吲哚-5-基)-羥基-甲基]

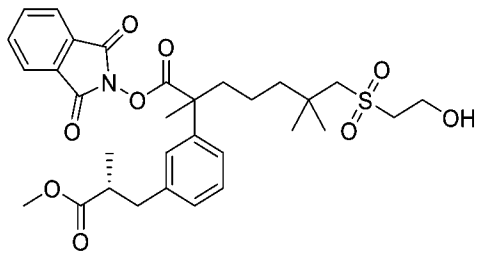
吡啶-2-甲腈(中間物57B-1，5.00 g，9.95 mmol)在二氯甲烷(30 mL)及二甲亞碸(30 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物 (11.1 g, 39.8 mmol)。將混合物在0℃下攪拌3小時，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉(3 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(4.80 g，96%)。LC-MS: MS (ESI): 500, 502 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.35分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法17)。

中間物155. 7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯



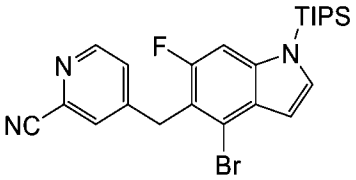
【0760】 向7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯(中間物155A，3.00 g，4.99 mmol)及咪唑(1.02 g，15.0 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷(1.50 g，9.97 mmol)且將整個混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(溶析液：含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.50 g，4.64 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.68分鐘，純度：74% (214 nm) (LC-MS方法33)。

中間物155A：7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯



【0761】 在氬氣下在室溫下向7-(2-羥乙基磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-[3-[rac-(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]庚酸(中間物76，5.00 g，11.0 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(1.88 g，11.5 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(67 mg，0.548 mmol)，然後添加N,N'-二環己基碳二亞胺(2.71 g，13.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時且過濾。將濾液濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(3.00 g，3.49 mmol，32%)。LC-MS: MS (ESI): 602 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：74% (214 nm) (LC-MS方法33)。

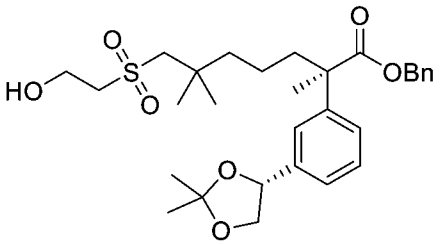
中間物156：4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈



【0762】 向4-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈(中間物57B-1，2.00 g，3.98 mmol)在四氫呋喃(16 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化磷(1.1 mL，11.9 mmol)。將混合物在60°C下攪拌2小時，用水(50 ml)淬滅，且用飽和碳酸鈉(1 mL)鹼化直至pH = 11。將混合物用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-14%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.80 g，3.33 mmol，84%)。LC-MS: MS (ESI): 486, 488 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.72分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。

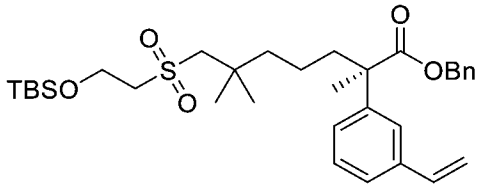
中間物157. (R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)

磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0763】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物155B，330 mg，0.531 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(2.0 mL)，然後添加對甲苯磺酸一水合物(20 mg，0.106 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(270 mg，0.49 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法17)。

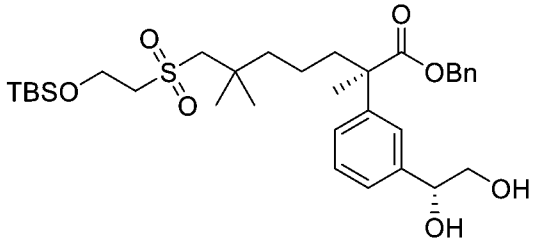
中間物157A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯。



【0764】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(1.00 g，1.46 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.45 g，2.91 mmol)、碳酸鉀(604 mg，4.37 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g，0.146 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(550 mg，0.937 mmol，64%)。LC-MS: MS (ESI): 609 *m/z*

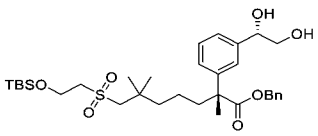
[M+Na]$^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法4)。

中間物157B. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯

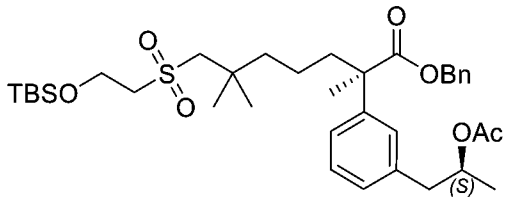


【0765】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-2-(3-乙烯基苯基)庚酸苄酯(中間物157A，350 mg，0.596 mmol)在水(4 mL)及三級丁醇(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(247 mg，1.79 mmol)、鐵氰化鉀(589 mg，1.79 mmol)、碳酸氫鈉(150 mg，1.79 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (46 mg，0.0596 mmol)、鋨酸鉀(0.0500 eq，11 mg，0.0298 mmol)及甲磺醯胺(57 mg，0.596 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌18小時，用飽和亞硫酸鈉(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(270 mg，0.435 mmol，72%)。LC-MS: MS (ESI): 643 *m/z* [M+Na]+，滯留時間：2.04分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法17)。

【0766】 基於針對中間物157B描述之程序製備以下中間物(使用AD-mix-α)。

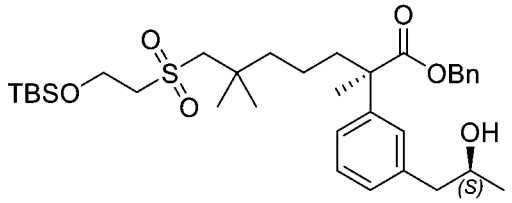
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* [M+H]$^+$
157B-1-1		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-1,2-二羥乙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯	643 [M+Na]$^+$；RT：2.04 min。(LC-MS方法017)

中間物158. (R)-2-(3-((S)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0767】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物158A，1.20 g，1.94 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.82 mL，5.82 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.024 g，0.194 mmol)及乙酸酐(0.276 mL，2.90 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(15 mL)淬滅，且用30 mL二氯甲烷稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含0~20%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.12 g，1.69 mmol，87%)。LC-MS: MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

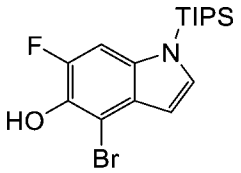
中間物158A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0768】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5 g，7.28 mmol)在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(950 mg，14.6 mmol)、碘化鈉(270 mg，1.82 mmol)、吡啶(0.12 mL，1.46 mmol)、碘化鎳(230 mg，0.728 mmol)、三乙胺鹽酸鹽(1 g，7.28 mmol)、2,2'-聯吡啶(110 mg，0.728 mmol)及(S)-(-)-環氧丙烷(0.77 mL，10.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且用水(30 mL)淬滅。將形成之固體藉由過濾移除。將濾液藉由乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用

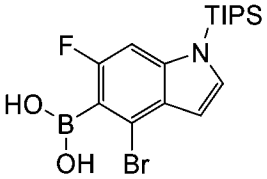
含0~40%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化。將所需之級分濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.20 g，1.94 mmol，27%)。LC-MS: MS (ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性HPLC純度：>99% ee。(手性HPLC條件：管柱：OJ-H (250 * 4.6 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺)＝90:10；溫度：40℃；流率：1.0 mL/min；波長：220 nm。注入體積：5 μl。

中間物159. 4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-醇



【0769】 向(4-溴-6-氟-1-三異丙基矽基-吲哚-5-基)硼酸(中間物159A，11.00 g，15.9 mmol)在四氫呋喃(80 mL)及水(40 mL)中之攪拌溶液中添加過硼酸鈉四水合物(7.36 g，47.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。然後將混合物用水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(6.00 g，14.0 mmol，88%)。LC-MS: MS (ESI): 386, 388 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.05分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法21)。

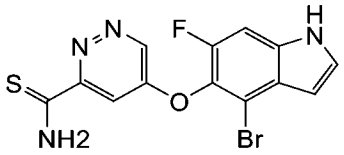
中間物159A. (4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)硼酸



【0770】 向(4-溴-6-氟-吲哚-1-基)-三異丙基-矽烷(15.00 g，40.5 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌且冷卻(-78℃)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2.0 M在四氫呋喃/正庚烷乙苯中，30.4 mL，60.7 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌40分鐘，

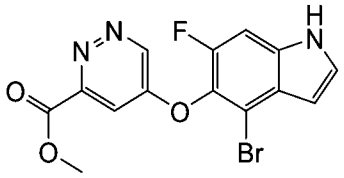
用硼酸三異丙酯(14 mL，60.7 mmol)處理，然後升溫至室溫且再攪拌2小時。將反應混合物用水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(10.00 g，21.7 mmol，54%)。LC-MS: MS (ESI): 414, 416 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物160. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-硫代甲醯胺



【0771】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲醯胺(中間物160B，1.20 g，3.42 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液中添加五硫化二磷(1.52 g，6.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(60 mL)淬滅且用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(680 mg，1.76 mmol，52%)。LC-MS: MS (ESI): 367, 369 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.57分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法21)。

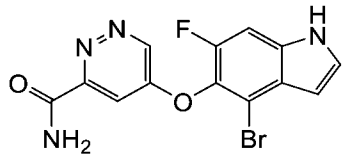
中間物160A. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲酸甲酯



【0772】 向5-氯嗒嗪-3-甲酸甲酯(2.30 g，13.3 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-醇(5.15 g，13.3 mmol)及碳酸銫(6.51 g，20.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6小時，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫

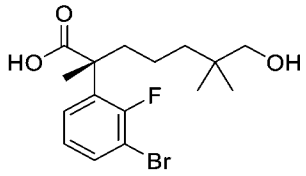
酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(4.10 mmol，31%)。LC-MS: MS (ESI): 366, 368 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：75% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物160B. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲醯胺



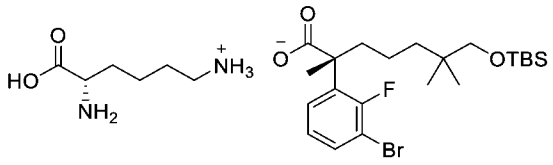
【0773】 向5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(2.00 g，4.10 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氨溶液(28%在水中，15 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(80 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.20 g，3.25 mmol，79%)。LC-MS: MS (ESI): 351, 353 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：75% (254 nm) (LC-MS方法21)。

中間物161. (R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-羥基-2,6,6-三甲基庚酸



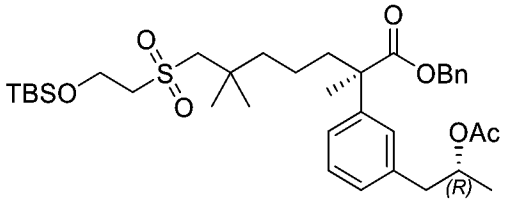
【0774】 將(R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-5-胺基-5-羧基戊-1-銨(中間物161A，32.70 g，52.6 mmol)在鹽酸/1,4-二噁烷(4.0 M，200 mL，800 mmol)中之混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-35%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(18.00 g，49.8 mmol，95%)。LC-MS: MS (ESI): 383, 385 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.06分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法35)。

中間物161A. (R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(S)-5-胺基-5-羧基戊-1-銨



【0775】 向(2S)-2,6-二胺基己酸(18.24 g，125 mmol)在乙醇/H_2O (v/v = 9/1，600 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物40-1，56.50 g，119 mmol)在乙醇/H_2O (v/v = 9/1，600 mL)中之溶液。將混合物在60°C下攪拌1小時，然後緩慢冷卻至室溫，且在室溫下再攪拌16 h。將固體藉由過濾收集，且用乙醇/水(v/v = 9/1，100 mL)洗滌，並且在40°C下真空乾燥2小時，得到呈白色固體之標題化合物(27.50 g，44.2 mmol，37%)。LC-MS: MS (ESI): 475, 477 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法35)。手性HPLC方法：管柱：IC-3 4.6*100 mm 3 μm；採集方法設置：IC 10% B2；共溶劑：EtOH[1%氨在MeOH中(7M)]；注入體積：5.00 μL；通道名稱：PDA Ch2 214 nm @ 4.8 nm；運行時間：2.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。滯留時間 = 0.679 min，純度：>99% (214 nm)。

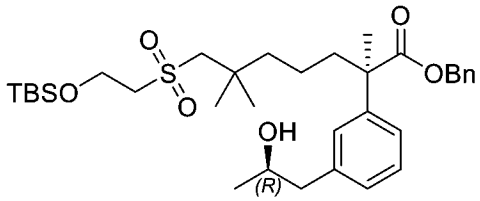
中間物162. (R)-2-(3-((R)-2-乙醯氧基丙基)苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0776】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2-羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(**中間物162A**，1.20 g，1.94 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.82 mL，5.82 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.024 g，0.194 mmol)及乙酸酐(0.276 mL，2.90 mmol)。將反應混合物在室溫

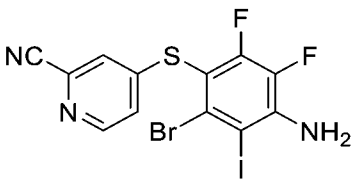
下攪拌2小時，用水(15 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。然後殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~20%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.12 g，1.69 mmol，87%)。LC-MS: MS (ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.41分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物162A. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2-羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



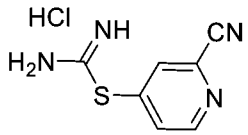
【0777】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，5.00 g，7.28 mmol)在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(20 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(950 mg，14.6 mmol)、碘化鈉(270 mg，1.82 mmol)、吡啶(0.12 mL，1.46 mmol)、碘化鎳(230 mg，0.728 mmol)、三乙胺鹽酸鹽(1 g，7.28 mmol)、2,2'-聯吡啶(110 mg，0.728 mmol)及(R)-(+)-環氧丙烷(10.0 eq，5.2 mL，72.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且用水(100 mL)淬滅。將形成之固體藉由過濾移除。將濾液藉由乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~40%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.70 g，2.75 mmol，38%)。LC-MS: MS (ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.23分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。

中間物163. 4-((4-胺基-2-溴-5,6-二氟-3-碘苯基)硫基)吡啶甲腈



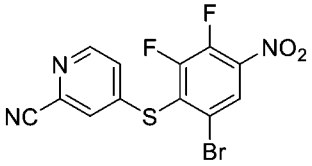
【0778】 向4-(4-胺基-6-溴-2,3-二氟-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物163C，33.00 g，96.4 mmol)在乙酸(250 mL)中之攪拌溶液中添加N-碘琥珀醯亞胺(25.0 g，111 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3小時且冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，用碳酸氫鈉沖洗且乾燥，得到呈純淨單一區域異構物之標題化合物(35.00 g，74.8 mmol，78%，黃色固體)。LC-MS: MS (ESI): 468, 470 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.24分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

中間物163A. 硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽



【0779】 將4-氯吡啶-2-甲腈(100.00 g，722 mmol)及硫脲(57.69 g，758 mmol)在乙醇(300 mL)中之懸浮液加熱至回流2小時，冷卻至室溫。將形成之沉澱藉由過濾收集，用乙醇沖洗且真空乾燥，得到呈綠色固體之標題化合物(134.00 g，593 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：0.35分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。

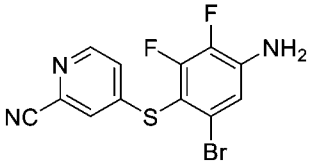
中間物163B. 4-((6-溴-2,3-二氟-4-硝基苯基)硫基)吡啶甲腈



【0780】 在室溫下向硫代碳醯亞胺酸2-氰基吡啶-4-基酯鹽酸鹽(中間物163A，50 g，232.9 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(1000 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(233 mL，466 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，在-60℃下用1-溴-2,3,4-三氟-5-硝基-苯(59.6 g，233 mmol)處理，且在此溫度下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯(1500 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(330 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈不可分離之固體之標題化合物及其區域異構物(40 g，46%)。

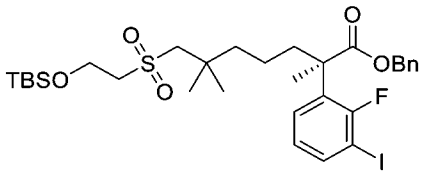
LC-MS: MS (ESI): 372, 374 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85/1.91分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法021)。

中間物163C. 4-((4-胺基-6-溴-2,3-二氟苯基)硫基)吡啶甲腈



【0781】 在室溫下向4-(6-溴-2,3-二氟-4-硝基-苯基)硫基吡啶-2-甲腈(中間物163B，67 g，180.04 mmol)在乙酸(670 mL)中之攪拌溶液中添加Fe (30 g，540.12 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(330 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物及其區域異構物(51 g，80%)。LC-MS: MS (ESI): 342, 344 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：85% (254 nm) (LC-MS方法003)。

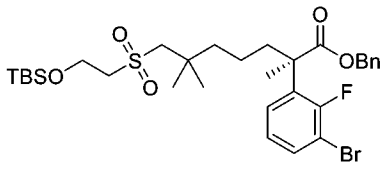
中間物164. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(2-氟-3-碘苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0782】 將(2R)-2-(3-溴-2-氟-苯基)-7-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基磺醯基]-2,6,6-三甲基-庚酸苄酯(中間物164A，1.50 g，2.28 mmol)及N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(0.2000 eq，64 mg，0.456 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加碘化銅(I) (44 mg，0.228 mmol)及碘化鈉(684 mg，4.56 mmol)。將混合物在110°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，過濾。將濾餅用1,4-二噁烷(10 mL)洗滌。將合併之濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含15-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.20 g，1.70 mmol，75%)。LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.46分鐘，純度：97% (214

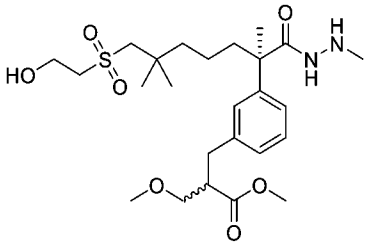
nm) (LC-MS方法004)。

中間物164A：(R)-2-(3-溴-2-氟苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0783】 向(2R)-2-(3-溴-2-氟-苯基)-7-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基硫基]-2,6,6-三甲基-庚酸苄酯(14.50 g，23.2 mmol)在甲醇(200 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加四水合鉬酸銨(0.200 eq，5.73 g，4.63 mmol)在過氧化氫(30%在水中，20 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(400 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(15.00 g，22.8 mmol，98%)。LC-MS: MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.49分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

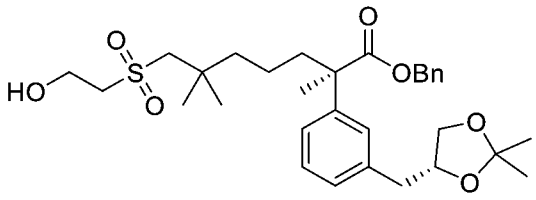
中間物165A (非鏡像異構物1)及165B (非鏡像異構物2)。2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2。



【0784】 2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物137-4，2.40 g，4.66 mmol)之兩種非鏡像異構混合物在以下條件下進行SFC手性分離：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm，柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/乙醇(添加劑：0.5%氨在甲醇中(7M)) = 60/40，流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214

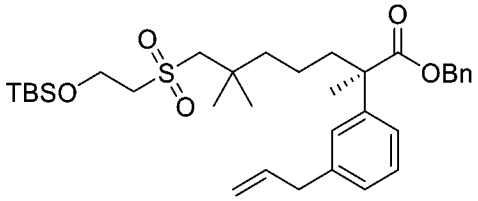
nm；循環時間：3.6分鐘；樣品溶液：2400 mg溶解在40 mL甲醇中，注入體積：1.0 mL。第一溶析物(1.0 g，1.94 mmol，42%，ee：>99%)稱為中間物165A；第二溶析物(1.1 g，2.1 mmol，46%，ee：>99%)稱為中間物165B。手性HPLC條件：管柱名稱：AD-H 4.6*100 mm, 5 μm；移動相：二氧化碳/乙醇[添加劑：1%氨在甲醇中(7M)]；注入體積：5.00 μL；通道名稱：PDA Ch1 214 nm @ 4.8 nm；運行時間：4.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi。滯留時間：中間物165A：1.49分鐘；中間物165B：2.17分鐘。

中間物166. (R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0785】 向中間物166B (500 mg，0.787 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(3.0 mL)及對甲苯磺酸一水合物(30 mg，0.157 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(400 mg，0.708 mmol，90%，約7:3 R及S之混合物於1,3-二氧戊環)。LC-MS: MS (ESI): 583 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法017)。

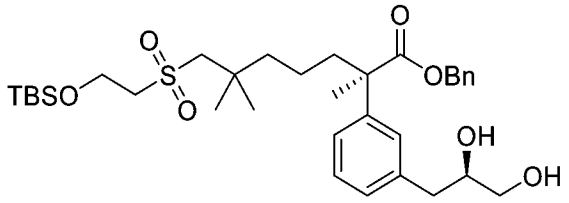
中間物166A. (R)-2-(3-烯丙基苯基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0786】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯

基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物137E，1.00 g，1.46 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.49 g，2.91 mmol)、CsF (887 mg，5.84 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0.17 g，0.146 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌16小時，冷卻至室溫，用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(600 mg，0.937 mmol，68%)。LC-MS: MS (ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.48分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法004)。

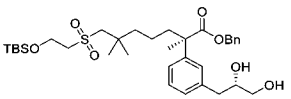
中間物166B. (R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-2,3-二羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯



【0787】 向中間物166A (500 mg，0.833 mmol)在水(5.6 mL)及三級丁醇(5.6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(346 mg，2.86 mmol)、鐵氰化鉀(3.00 eq，825 mg，2.506 mmol)、碳酸氫鈉(210 mg，2.506 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$ (65 mg，0.0833 mmol)、鋨酸鉀二水合物(015.4 mg，0.042 mmol)及甲磺醯胺(80 mg，0.833 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌18小時，用亞硫酸鈉水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(500 mg，0.787 mmol，94%，約7:3 R及S之混合物於二醇位置)。LC-MS: MS (ESI): 657 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法017)。手性HPLC條件：管柱：OJ-H (250*4.6 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 90:10；溫度：40°C；流率：1.0

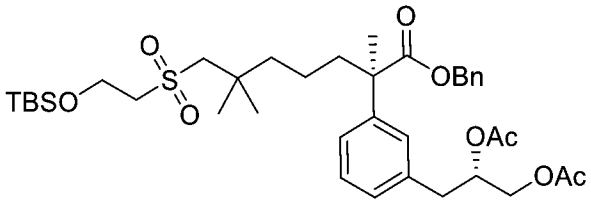
mL/min；偵測器波長：214 nm & 254 nm；儀器：SHIMADZU；注入體積：8 μL。滯留時間：9.45分鐘(相對於S異構物：7.26分鐘)

【0788】 基於針對中間物166B描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
166B-1*		(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二羥丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(約7:3 S:R於二醇位置)	657 $[M+Na]^+$ RT：2.09 min。(LC-MS方法4)

*注：使用了(DHQ)2PHAL。

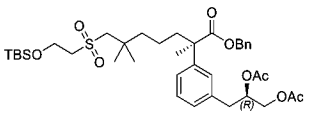
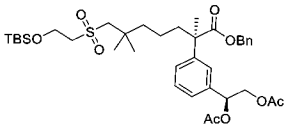
中間物167. 二乙酸(S)-3-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯



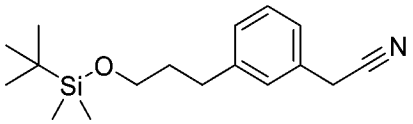
【0789】 向(R)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-2,3-二羥基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸苄酯(中間物166B-1，32.3 g，50.9 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(42 mL，305.4 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.25 g，10.1 mmol)及乙酸酐(14.5 mL，151 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用水(500 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120.0 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(33.7 g，46.9 mmol，93%)。LC-MS: MS (ESI): 741 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.26分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。

【0790】 基於針對中間物167描述之程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$

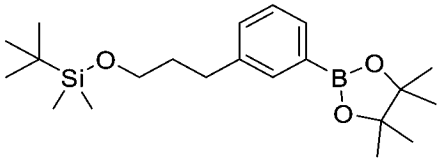
167-1		二乙酸(R)-3-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R於二醇位置)	741 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法4)
167-2		二乙酸(S)-1-(3-((R)-1-(苄氧基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯	727 $[M+Na]^+$ RT：2.26 min。(LC-MS方法003)

中間物168. 2-(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)乙腈



【0791】 向(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)硼酸 (中間物168B，5 g，16.99 mmol)在甲苯(36 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加2-胺基乙腈鹽酸鹽(3.14 g，33.98 mmol)及亞硝酸鈉 (2.93 g，42.48 mmol)。將混合物加熱至75℃且攪拌8小時，冷卻至室溫，倒入100 mL水中，且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(100-200目矽膠，梯度：含50-100%乙酸乙酯之庚烷)純化，得到4.4 g (90%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 290 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (220 nm)。滯留時間：3.09分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.63-2.58 (m, 2 H), 1.75-1.70 (m, 2 H), 0.85 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H) ppm。

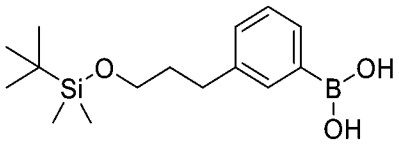
中間物168A. 三級丁基二甲基(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)丙氧基)矽烷



【0792】 在氬氣下在室溫下向(3-(3-溴苯基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(30 g，0.091 mol)在1,4-二噁烷(600 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (34.69 g，0.136 mol)、乙酸鉀(13.4 g，0.13

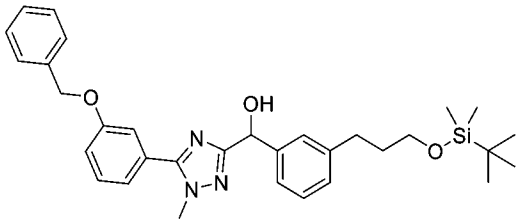
mol，1.5 eq)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (3.3 g，0.004 mol，0.05 eq)。將反應混合物加熱至80°C且攪拌16小時，用水(300 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由管柱層析法(100-200目矽膠)用含5%乙酸乙酯之庚烷溶析進行純化，得到29.4 g (86%)之呈無色液體之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 377 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (220 nm)。滯留時間：3.66分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

中間物168B. (3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)硼酸



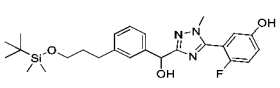
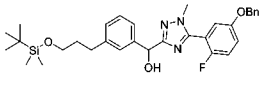
【0793】 向((3-(3-溴苯基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(10 g，30.36 mmol)、四羥基二硼(4.08 g，45.54 mol)及乙酸鉀(7.45 g，75.91mmol)在四氫呋喃(50 mL)及甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷(1.24 g，1.52 mmol)。將反應混合物加熱至80°C且攪拌2小時，用鹽水/水(1:1)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(100-200目矽膠，梯度：含50-100%乙酸乙酯之庚烷)純化，得到6.2 g (69%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 295 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (220 nm)。滯留時間：2.74分鐘(LC-MS方法045)。

中間物169. [5-(3-苄氧基苯基)-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-[3-[3-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基丙基]苯基]甲醇



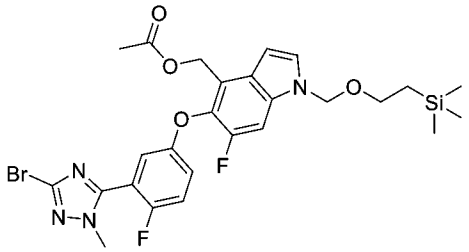
【0794】 向5-(3-苄氧基苯基)-3-溴-1-甲基-1,2,4-三唑(200 mg，0.58 mmol)在3 mL四氫呋喃中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰(1.04 mmol；0.8 ml 1.3 M四氫呋喃溶液)。將混合物在0℃下攪拌15 min，且在室溫下攪拌1小時，然後用含3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯甲醛(200 mg，1.24 mmol)之3 mL四氫呋喃處理。將混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，乙酸乙酯/正庚烷 = 1:1)純化，得到316 mg (65%)之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 544 m/z $[M+H]^+$；純度：96% (220 nm)；滯留時間：3.26分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.43-7.31 (m, 10H), 7.122-7.16 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm。

【0795】 利用針對中間物169描述之相似程序製備以下中間物。

中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
169-1		3-(3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(羥基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯酚	472 $[M+H]^+$；RT：2.74 (LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 0.85 (s, 9H) 0.3 (s, 6H) ppm。
169-2		(5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-	562 $[M+H]^+$；RT：3.25 (LC-MS方法45)

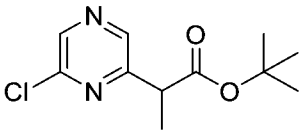
		基)(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)甲醇	

中間物170. 乙酸[5-[3-(5-溴-2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4-氟-苯氧基]-6-氟-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲哚-4-基]甲酯



【0796】 向(5-(3-(3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲醇(10.3 g，18.21 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(4.9 g，36.7 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌冷卻(0°C)之溶液中滴加乙醯氯(2.2 g，27.75 mmol)。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，然後用0.1M鹽酸、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。將分離之有機層通過矽膠過濾，再用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到10.75 g (97%) 之標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 607, 609 m/z $[M+H]^+$；純度：96% (220 nm)；滯留時間：3.01分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d^6) δ 7.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.45-5.41 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), , 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.05 (m, 9H) ppm。

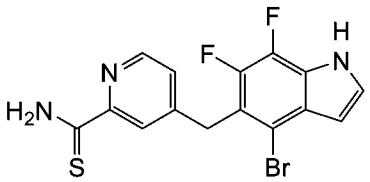
中間物171. 2-(6-氯吡嗪-2-基)丙酸三級丁酯



【0797】 在氮氣氛圍下向雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1M在四氫呋喃中，201 mL，201 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(-10°C)之溶液中添加含丙酸

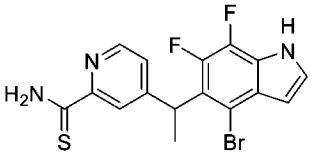
三級丁酯(10 mL，67.1 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。將反應在-10℃下攪拌40分鐘。向反應混合物中滴加含2,6-二氯吡嗪(10.00 g，67.1 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(9.50 g，58%)。LC-MS: MS (ESI): 243 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法003)。

中間物172. 4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代甲醯胺

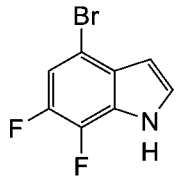


【0798】 在室溫下向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈(中間物172D，0.55 g，1.09 mmol)在二甲基甲醯胺(6 mL)及水(0.6 mL)中之攪拌溶液中添加硫氫化鈉(0.37 g，6.54 mmol)及氯化鎂(0.31 g，3.27 mmol)。將反應攪拌2小時，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(0.35 g，84%)。LC-MS: MS (ESI): 382, 384 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法43)。

【0799】 利用針對中間物172描述之相似程序製備以下中間物。

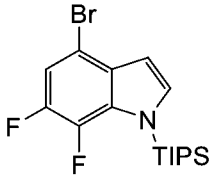
中間物編號	結構	名稱	MS *m/z* $[M+H]^+$
172-1		4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代甲醯胺	396, 398 $[M+H]^+$；RT：1.70 (LC-MS方法40)。

中間物172A. 4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚



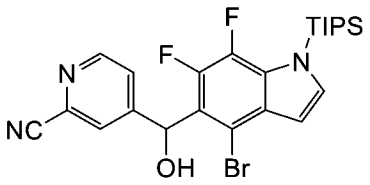
【0800】 向5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯(20.00 g，84.0 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之攪拌且冷卻(-50℃)之溶液中滴加乙烯基溴化鎂(1M在四氫呋喃中，210 mL，210 mmol)之溶液。將反應混合物在-50℃下攪拌1小時，然後用飽和氯化銨(300 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-3%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.20 g，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (bs, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H) ppm。

中間物172B. 4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚



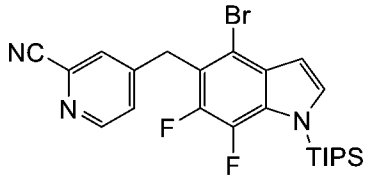
【0801】 向4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚(中間物172A，5.00 g，21.5 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫化鈉(0.90 g，22.6 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，然後用氯三異丙基矽烷(4.57 g，23.7 mmol)處理。將反應溶液在室溫下攪拌1小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-1%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.85 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.14 (d, J = 7.6 Hz, 18H) ppm。

中間物172C. 4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈



【0802】 向4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚(中間物172B，1.80 g，4.63 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中，2.8 mL，5.56 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後用4-甲醯基吡啶-2-甲腈(0.67 g，5.10 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌2小時。將反應溶液用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.80 g，73%)。LC-MS: MS (ESI): 520, 522 *m/z* $[M+H]^+$；純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法40)。

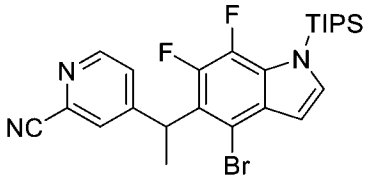
中間物172D. 4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈。



【0803】 在氬氣下向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)(羥基)甲基)吡啶甲腈(中間物172C，1.80 g，3.46 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化磷(2.0 mL，20.8 mmol)。將混合物在60°C下攪拌40小時，用水(45 mL)淬滅且用碳酸鈉水溶液鹼化直至pH約11，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-14%乙酸乙酯之石油醚溶

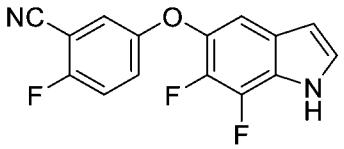
析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(0.94 g，45%，LC-MS: MS (ESI): 504 *m/z* $[M+H]^+$，純度：84% (214 nm)。滯留時間：2.33分鐘(LC-MS方法40))及呈白色固體之4-((4-溴-6,7-二氟-1H-indol-5-基)甲基)吡啶甲腈(270 mg，17%，LC-MS: MS (ESI): 504, 506 *m/z* $[M+H]^+$，純度：76% (214 nm)。滯留時間：1.61分鐘(LC-MS方法40))。

中間物173. 4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶甲腈



【0804】 在-78°C時向4-((4-溴-6,7-二氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶甲腈(中間物172D，2.60 g，5.15 mmol)在乾燥四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中滴加二異丙基醯胺鋰(3.6 mL，7.22 mmol)。將混合物在0°C下攪拌0.5小時，冷卻至-78°C且用碘甲烷(0.45 mL，7.22 mmol)處理。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水淬滅，用1 M鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物(2.50 g，96%)。LC-MS: MS (ESI): 518, 520 *m/z* $[M+H]^+$；純度：86% (214 nm)。滯留時間：2.75分鐘(LC-MS方法40)。

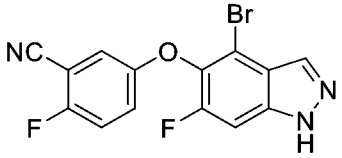
中間物174. 5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0805】 向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物1，1.10 g，3.00 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，約50%濕，319 mg)及碳酸氫鈉(503 mg，5.99 mmol)。將混合物在室溫及壓力下在氫氣下攪拌1小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物

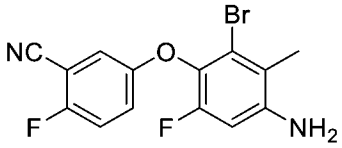
(700 mg，79%)。LC-MS: MS (ESI): 289 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法40)。

中間物175. 5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



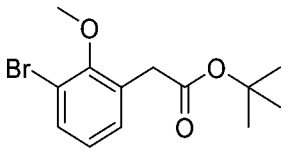
【0806】 向5-(4-胺基-2-溴-6-氟-3-甲基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物175A，5.5 g，16.2 mmol)在乙酸(250 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加亞硝酸鈉(1.2 g，16.2 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，用水(250 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(5 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$；純度：92% (254 nm)。滯留時間：1.55分鐘(LC-MS方法42)。

中間物175A. 5-(4-胺基-2-溴-6-氟-3-甲基苯氧基)-2-氟苯甲腈



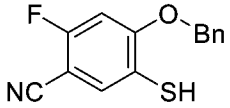
【0807】 向5-(2-溴-6-氟-3-甲基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈**(中間物2B**，30.00 g，81.3 mmol)在乙酸(180 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(13.62 g，244 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物過濾且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(500 mL)中。將所得之溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物與含10%乙酸乙酯之石油醚一起研磨，得到標題化合物(29.00 g，85.5 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 339, 341 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法42)。

中間物176. 2-(3-溴-2-甲氧基苯基)乙酸三級丁酯



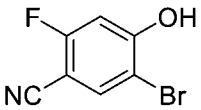
【0808】 向2-(3-溴-2-甲氧基-苯基)乙酸(23.00 g，97.9 mmol)在四氫呋喃(200 mL)及三級丁醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯(1.50 eq，34 mL，147 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(3.59 g，29.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5小時，用200 ml水淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 200 ml)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相層析法(用30:70 水:乙腈溶析)純化，得到標題化合物(9.01 g，62%)。LC-MS: MS (ESI): 301, 303 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177. 4-(苄氧基)-2-氟-5-巰基苯甲腈



【0809】 向4-(苄氧基)-2-氟-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈(中間物177C，40 g，105 mmol)在三氟乙酸(80 ml)中之攪拌溶液中添加茴香醚(8 ml)。將反應在氬氣下在50℃下攪拌4小時且濃縮，得到粗標題化合物(50.00 g，70%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 260 m/z $[M+H]^+$，純度：38% (254 nm)。滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法40)。

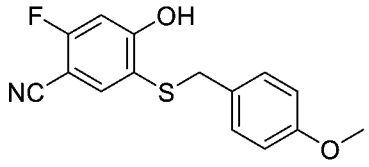
中間物177A. 5-溴-2-氟-4-羥基苯甲腈



【0810】 向2-氟-4-羥基-苯甲腈(90 g，656 mmol)在乙腈(600 ml)中之攪拌溶液中添加N-溴-琥珀醯亞胺(116.8 g，656 mmol)及三氟甲磺酸(60 mL，676 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，且用乙酸乙酯(1500 ml)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合

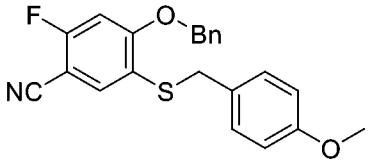
物(35.00 g，25%)。LC-MS: MS (ESI): 216, 218 m/z $[M+H]^+$，純度：86% (254 nm)。滯留時間：1.33分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177B. 2-氟-4-羥基-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈



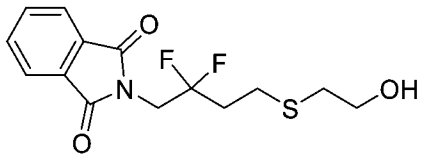
【0811】 向5-溴-2-氟-4-羥基苯甲腈(中間物177A，35.00 g，162 mmol)、Xantphos (9.38 g，16.2 mmol)、4-甲氧基苄硫醇(2.00 eq，45 mL，324 mmol)及三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (7.42 g，8.10 mmol)在1,4-二噁烷(600 ml)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(56 mL，324 mmol)。將反應在氬氣下在100°C下攪拌16小時。將所得之混合物溶於乙酸乙酯(1000 ml)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(30.00 g，64%)。LC-MS: MS (ESI): 288 m/z $[M-H]^+$，純度：51% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法40)。

中間物177C. 4-(苄氧基)-2-氟-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈



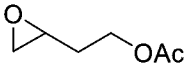
【0812】 向2-氟-4-羥基-5-((4-甲氧基苄基)硫基)苯甲腈(中間物177B，46.88 g，162 mmol)及溴化苄(39 ml，324 mmol)在丙酮(600 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(44.79 g，324 mmol)。將反應在氬氣下在室溫下攪拌16小時。將所得之混合物溶於乙酸乙酯(1000 ml)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(40.00 g，65%)。LC-MS: MS (ESI): 402 m/z $[M+Na]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.18分鐘(LC-MS方法40)。

中間物178. 2-(2,2-二氟-4-((2-羥乙基)硫基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



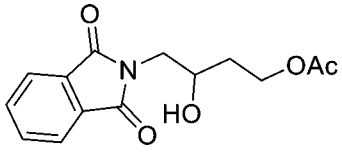
【0813】 向2-(2,2-二氟-4-碘丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物178F，7.40 g，20.3 mmol)及碳酸鉀(3.04 g，22.0 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加2-巯基乙醇(2.6 mL，36.6 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌8小時。將混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含20-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(5.70 g，84%)。LC-MS: MS (ESI): 338 m/z $[M+Na]^+$，純度：94% (214 nm)，滯留時間：1.70分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178A. 乙酸2-(環氧乙烷-2-基)乙酯



【0814】 向乙酸丁-3-烯-1-基酯(60.00 g，526 mmol)在乾燥二氯甲烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(181.3 g，1052 mmol)。將反應在室溫下攪拌8小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾餅用飽和碳酸鈉(500 mL x 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用10:1 石油醚:乙酸乙酯溶析)純化，得到標題化合物(45.00 g，46%)。LC-MS: MS (ESI): 131 m/z $[M+H]^+$，滯留時間：1.29分鐘(LC-MS方法004)。

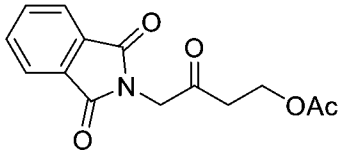
中間物178B. 乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丁酯



【0815】 向乙酸2-(環氧乙烷-2-基)乙酯(中間物178A，40.00 g，307 mmol)在乾燥2-丙醇(1500 mL)中之攪拌溶液中添加酞醯亞胺(49.74 g，460.5 mmol)及吡啶(5.0 mL，61.5 mmol)。然後將混合物在80℃下加熱8小時且濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(600 mL)中，過濾且濃縮，得到標題化合物(68.50 g，78%)，其不

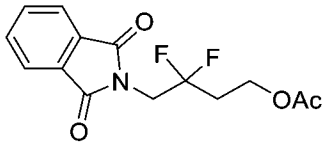
經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 278 m/z $[M+H]^+$，純度：69% (254 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法003)。

中間物178C.乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-側氧基丁酯



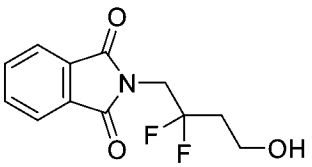
【0816】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-羥基丁酯(中間物178B，68.50 g，247 mmol)在乾燥二氯甲烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加1,1,1-三(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并二氧雜環戊烯-3-(1h)-酮(157.18 g，371 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，且將固體濾出。將濾液用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(45.00 g，63%)。LC-MS: MS (ESI): 276 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.59分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178D. 乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3,3-二氟丁酯



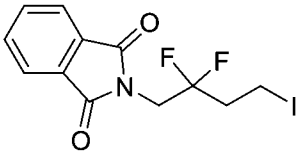
【0817】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-側氧基丁酯(中間物178C，65.00 g，236 mmol)在乾燥二氯乙烷(1000 mL)中之攪拌溶液中添加[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫(305 mL，1653 mmol)。將反應在50°C下攪拌16小時，用水(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 1000 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(51.00 g，171 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 298 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178E. 2-(2,2-二氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



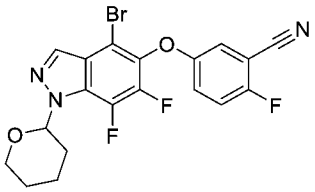
【0818】 向乙酸4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3,3-二氟丁酯(中間物178D，41.00 g，138 mmol)在二氯甲烷(40 mL)及甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(4.9 mL，68.9 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌16小時。將所得之混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含20-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(21 g，42%，在2個步驟內)。LC-MS: MS (ESI): 256 m/z $[M+H]^+$，純度：70% (254 nm)，滯留時間：1.60分鐘(LC-MS方法51)。

中間物178F. 2-(2,2-二氟-4-碘丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



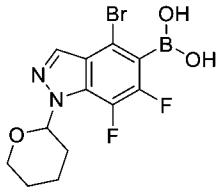
【0819】 向2-(2,2-二氟-4-羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物178E，8.00 g，31.3 mmol)在四氫呋喃(100 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(1.60 g，23.5 mmol)及三苯基膦(6.17 g，23.5 mmol)。將混合物在0°C下攪拌20分鐘，然後用碘(4.50 g，17.7 mmol)處理，且在室溫下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-10%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(7.40 g，60%)。LC-MS: MS (ESI): 366 m/z $[M+H]^+$，純度：92% (254 nm)，滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法51)。

中間物179. 5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈



【0820】 向4-甲基苯磺酸(3-氰基-4-氟苯基)(2,4,6-三甲氧基苯基)-l3-碘烷酯(iodaneyl) (中間物179C，1.10 g，1.88 mmol)在丙酮(25 mL)中之攪拌溶液中添加4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-醇(中間物179B，0.69 g，2.07 mmol)及碳酸鉀(0.78 g，5.64 mmol)。將混合物在50°C下攪拌隔夜且過濾。將濾液用2N氫氧化鈉水溶液(2 x 20 mL)洗滌。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.38 g，45%)。LC-MS: MS (ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：92% (214 nm)，滯留時間：2.67分鐘(LC-MS方法32)。

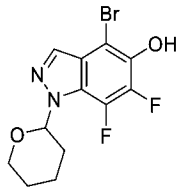
中間物179A. (4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)硼酸



【0821】 在-78°C下向4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(5.00 g，15.8 mmol)在四氫呋喃(75 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基醯胺鋰(9.5 mL，18.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌0.5小時，然後用硼酸三甲酯(5.3 mL，47.3 mmol)處理。將混合物在-78°C下攪拌15分鐘，用飽和氯化銨(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(30 g矽膠管柱，用含0-15%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.82 g，67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92-5.69 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.12-1.73 (m, 1H), 1.62-

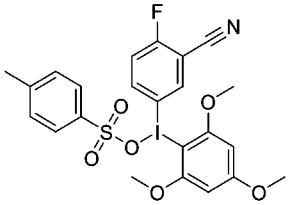
1.51(m, 2H) ppm。

中間物179B. 4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-醇



【0822】 向(4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)硼酸(中間物179A，200 mg，0.554 mmol)在乙醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(0.15 mL，4.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且用乙酸乙酯(3 x 20 m)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(123 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 331, 333 *m/z* $[M-H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法51)。

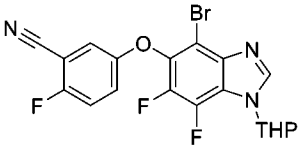
中間物179C. 4-甲基苯磺酸(3-氰基-4-氟苯基)(2,4,6-三甲氧基苯基)-l3-碘烷酯



【0823】 向2-氟-5-碘苯甲腈(2.00 g，8.10 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(1.56 g，8.18 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(1.41 g，8.18 mmol)。將反應在55°C下攪拌30分鐘，然後用1,3,5-三甲氧基苯(1.42 g，8.42 mmol)處理。將混合物在55°C下再攪拌30分鐘且濃縮。將殘留物與甲基三級丁基醚一起研磨。將沉澱藉由過濾收集，與甲基三級丁基醚一起研磨，且乾燥，得到呈固體之標題化合物(1.87 g，39%)。LC-MS: MS (ESI): 416 *m/z* $[M-OTs]^+$，純度：92% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法32)。

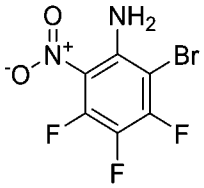
中間物180. 5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)

氧基)-2-氟苯甲腈



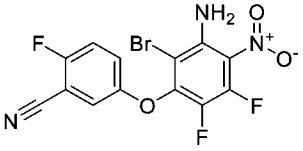
【0824】 向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180D，1.88 g，5.11 mmol)在乙腈(300 mL)中之攪拌溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(2.3 mL，25.5 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎓(128 mg，0.511 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後在40℃下加熱2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.20 g，95%)。LC-MS: MS (ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$，純度：93% (214 nm)，滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法43)。

中間物180A. 2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯胺



【0825】 在室溫下向3,4,5-三氟-2-硝基苯胺(2.00 g，10.4 mmol)在乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中滴加溴(0.64 mL，12.5 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，倒入冰水(80 ml)中，且靜置隔夜。將形成之黃色固體藉由過濾收集，用水洗滌且乾燥，得到呈黃色固體之2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基-苯胺(2.00 g，71%)。LC-MS: MS (ESI): 271, 273 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89% (254 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法43)。

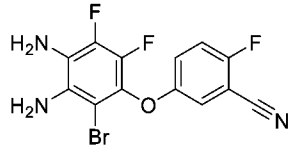
中間物180B. 5-(3-胺基-2-溴-5,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0826】 在0℃下向2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯胺(中間物180A，20.00 g，73.8 mmol)在二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加2-氟-5-羥基-苯甲腈(9.1 g，66.4

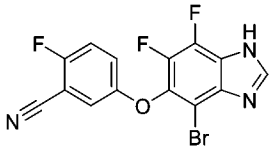
mmol)及碳酸鉀(115.3 g，111 mmol)。將混合物在0°C下攪拌2小時，用水(400 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱x 2，且用含0-80%二氯甲烷之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(20.00 g，70%)。LC-MS: MS (ESI): 388, 390 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法003)。

中間物180C. 5-(3,4-二胺基-2-溴-5,6-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈



【0827】 向5-(3-胺基-2-溴-5,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180B，21.00 g，54.1 mmol)在乙酸(400 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(9.07 g，162 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用水(800 mL)及乙酸乙酯(400 mL)稀釋且過濾以移除固體。將濾液用乙酸乙酯(5 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(16.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法43)。

中間物180D. 5-((4-溴-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈

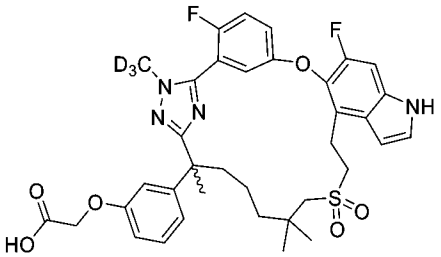


【0828】 向5-(3,4-二胺基-2-溴-5,6-二氟苯氧基)-2-氟苯甲腈(中間物180C，2.00 g，5.58 mmol)在二甲基甲醯胺(8 mL)中之攪拌溶液中添加原甲酸三甲酯(1.2 mL，11.2 mmol)及含4.0 M氯化氫溶液之1,4-二噁烷(1.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後倒入水(100 mL)中。將形成之黃色固體藉由過濾收集。將濾餅用水(3 x 5.0 mL)洗滌且乾燥，得到呈淺黃色固體之標題化合物(2.00 g，97%)。

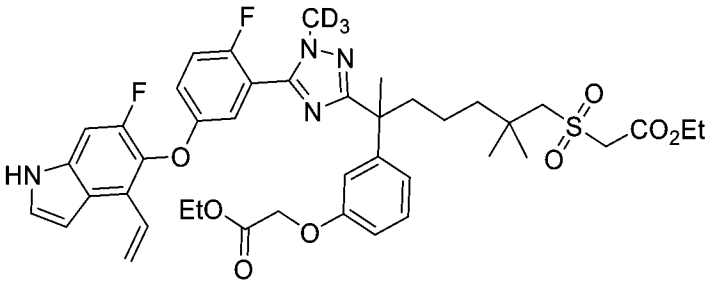
LC-MS: MS (ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (254 nm)，滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法43)。

製備例示化合物

實例1. 2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸之鏡像異構物

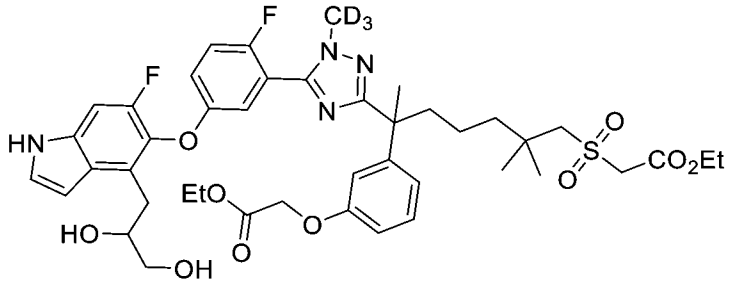


2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



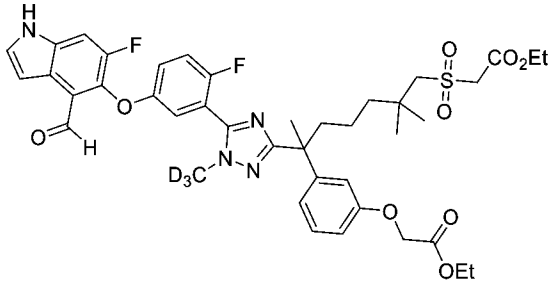
【0829】 步驟A：向2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45，2.50 g，4.70 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸乙酯氫碘酸鹽(中間物14，2.66 g，5.63 mmol)。將反應在80°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫，且在1.0 N鹽酸(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(1.51 g，40%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((6-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



【0830】 步驟B：向2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟A產物，1.51 g，1.86 mmol)在丙酮(60 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉-*N*-氧化物之10%水溶液(0.617 mL，2.98 mmol)及四氧化鋨之0.2%水溶液(10.0 mL，20.0 mg，0.079 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(100 mL)之間分配。將有機層第二次(鹽水，1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(0.970 g，62%)。MS (ESI): 844 *m/z* $[M+H]^+$。

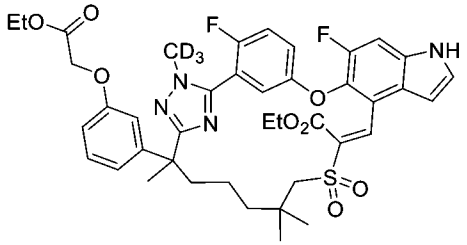
2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯



【0831】 步驟C：向2-((6-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)

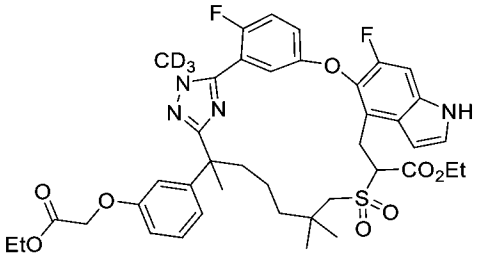
苯基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟B產物，0.970 g，1.15 mmol)在3:1 丙酮/水(40 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(0.738 g，3.45 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)之間分配。將有機層第二次(水，1 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。得到呈黃色固體之粗標題化合物(0.850 g，91%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 812 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



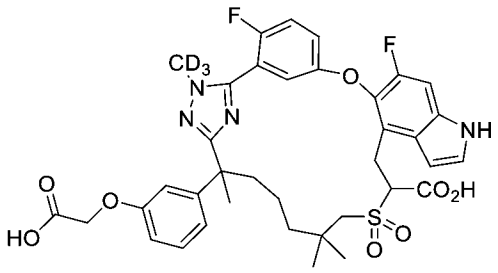
【0832】 步驟D：向粗步驟C產物(0.850 g，1.05 mmol)在甲苯(400 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(517 µL，0.446 g，5.23 mmol)及乙酸(60.1 µL，63.0 mg，1.05 mmol)。使反應達到110℃，且在此溫度下保持24小時。在此加熱階段後，將混合物冷卻至室溫且濃縮。將所得之殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，且將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗材料藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.430 g，52%)。MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



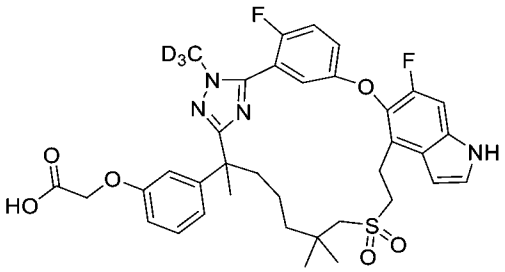
【0833】 步驟E：將步驟D產物(0.430 g，0.542 mmol)及10%碳載鈀(0.200 g)在乙醇(30 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用額外乙醇(共50 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.360 g，83%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 796 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(羧基甲氧基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



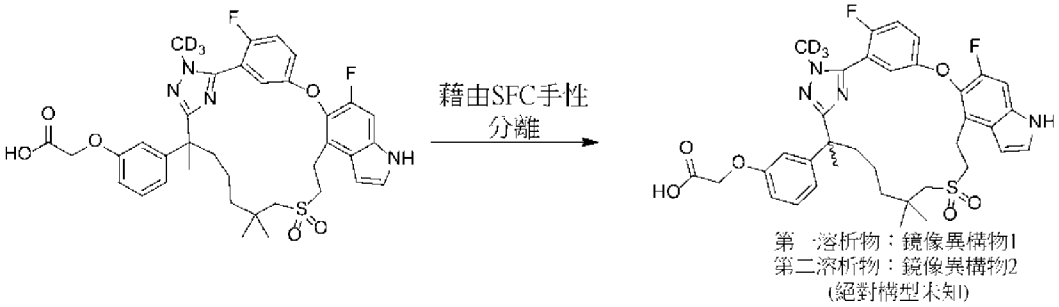
【0834】 步驟F：向粗步驟E產物(0.360 g，0.452 mmol)在3:1 四氫呋喃/甲醇(8 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(2.3 mL，2.3 mmol)。將反應在室溫下繼續隔夜，然後藉由LCMS進行分析且發現反應完全。在添加1.0 M鹽酸進行酸化(酸化至大約pH 4，藉由石蕊試紙)之後，將混合物用乙酸乙酯(1 x 30 mL)萃取。將有機層用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈白色固體之粗標題化合物(0.288 g，86%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$。

2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸



【0835】 步驟G：在室溫下向粗步驟F產物(0.288 g，0.389 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(271 µL，0.197 g，1.94 mmol)。將反應在90°C下加熱三小時，然後冷卻至室溫，且在1.0 N鹽酸(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗材料藉由自動急速層析法(20 g*矽膠管柱*，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.210 g，77%)。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物1A及1B *(2-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]乙酸之鏡像異構物)*



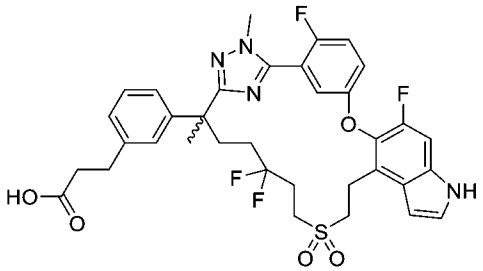
【0836】 步驟H：步驟G之外消旋產物(0.210 g，0.301 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 µm Chiralpak AD；樣品溶液：210 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/甲醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(74.9 mg，36%)，命名為**1A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(81.2 mg，39%)，命名為**1B**。

化合物1A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.33 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H),

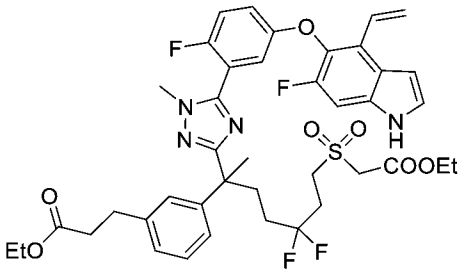
4.49 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm, 1.06 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.34分鐘，91.8%/93.6% (210/254 nm)。

化合物1B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.33 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.42 -3.37 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm, 1.06 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.34分鐘，97.6%/98.6% (210/254 nm)。

實例2. 3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物

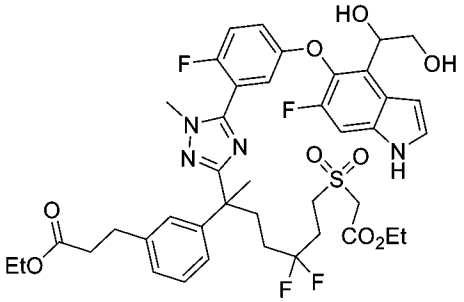


3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0837】 步驟A：向2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14，0.900 g，1.91 mmol)在吡啶(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-1，1.02 g，1.91 mmol)及硫酸鎂(0.900 g，7.48 mmol)。使混合物達到80℃，且在此溫度下保持四小時。在冷卻至室溫之後，將反應在水(150 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 50 mL)合併，且用1.0 N鹽酸(2 x 50 mL)及鹽水(1 x 50 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。所得之粗物質藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺棕色固體之標題化合物(0.901 g，58%產率)。MS (ESI): 813 *m/z* $[M+H]^+$。

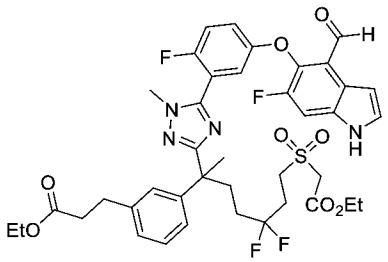
3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0838】 步驟B：向3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，0.900 g，1.11 mmol)在3:1 丙酮/水(20 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉-*N*-氧化物之4.0 M水溶液(0.83 mL，3.3 mmol)及四

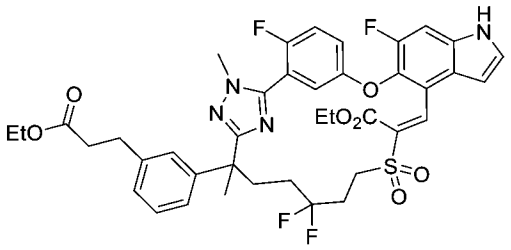
氧化銨之0.2%水溶液(0.60 mL，12 mg，47 μmol)。在室溫下六小時之後，將反應在乙酸乙酯(20 mL)及水(50 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 20 mL)合併，且用鹽水(1 x 20 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈泡沫固體之粗標題化合物(0.798 g，85%產率)，其不經純化即使用。MS (ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



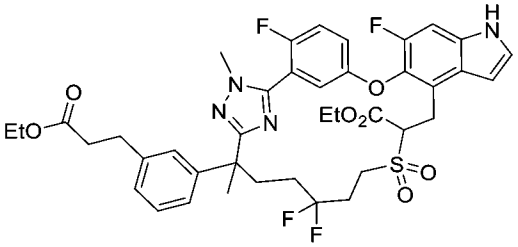
【0839】 步驟C：向粗3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-二羥乙基)-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，0.798 g，0.982 mmol)在3:1丙酮/水(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加高碘酸鈉(0.420 g，1.96 mmol)。使反應升溫至室溫且再攪拌兩小時，然後在水(100 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 30 mL)合併，且用鹽水(1 x 30 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.624 g，78%產率)。MS(ESI): 815 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



【0840】 步驟D：向3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，0.624 g，0.766 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(75.7 μL，65.3 mg，0.766 mmol)及乙酸(219 μL，0.230 g，3.83 mmol)。將反應在110°C下加熱隔夜，然後冷卻至室溫且濃縮。粗殘留物進行自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)，得到呈棕褐色固體之標題化合物(0.366 g，60%)。MS(ESI): 797 *m/z* $[M+H]^+$。

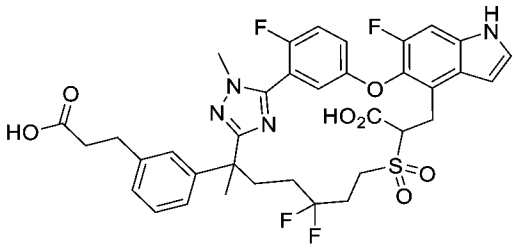
6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



【0841】 步驟E：將6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯(步驟D產物，0.366 g，0.459 mmol)及10%碳載鈀(0.350 g)在乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。使反應進行隔夜，然後排空氫氣且將容器向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用甲醇(2 x 20 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.334 g，91%)，其不經純化即使用。MS

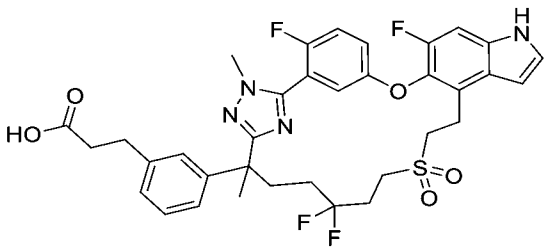
(ESI): 799 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0842】 步驟F：向粗6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯(步驟E產物，0.334 g，0.418 mmol)在3:1:1 四氫呋喃/甲醇/水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(87.7 mg, 2.09 mmol)。在室溫下三小時之後，將混合物用水(20 mL)稀釋且藉由滴加1.0 N鹽酸使呈酸性(pH 5-6)。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取且將合併之有機層用水(1 x 40 mL)及鹽水(1 x 40 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈泡沫固體之標題化合物(0.292 g，94%)。MS(ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$。

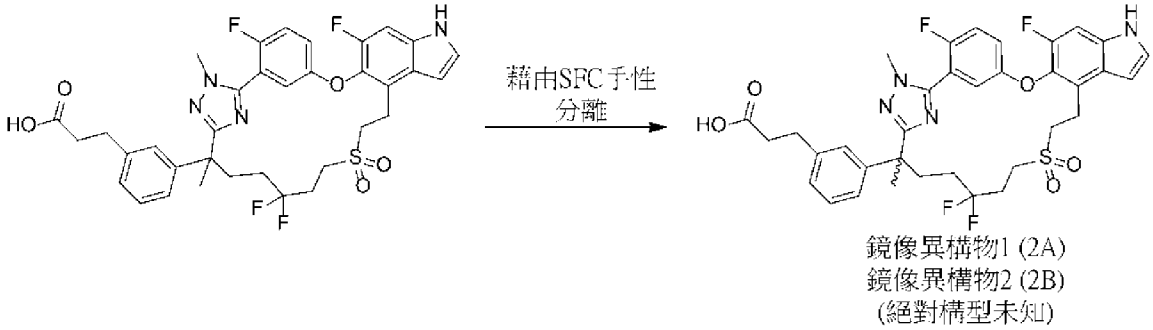
3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0843】 步驟G：向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-

12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟F產物，0.280 g，0.377 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(263 µL，0.191 g，1.89 mmol)。將反應在80°C下加熱六小時，然後冷卻至室溫，且在水(50 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將有機層與其他萃取物(乙酸乙酯，2 x 20 mL)合併，用鹽水(1 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.200 g，76%)。MS(ESI): 699 *m/z* [M+H]$^+$。

化合物2A及2B *(3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物)*

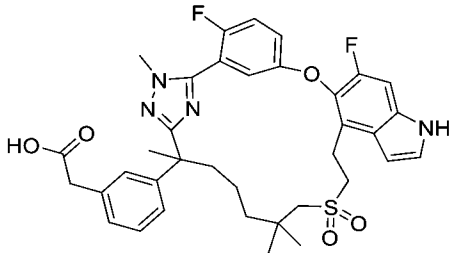


【0844】 步驟H：3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之外消旋產物(步驟G產物，0.200 g，0.286 mmol)使用Thar SFC-150儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 µm Chiralpak AD；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：100 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(80 mg，40%)，命名為**2A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(80 mg，40%)，命名為**2B**。

化合物2A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60-1.42 (s, 1H) ppm。MS(ESI): 699 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.33分鐘，>99.9%/96.0% (210/254 nm)。

化合物2B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.59-1.41 (s, 1H) ppm。MS(ESI): 699 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.33分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例3. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

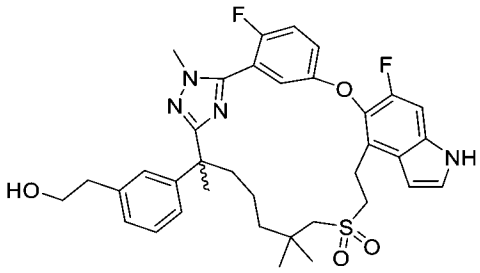


【0845】 將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-2，2.12 g，4.14 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟

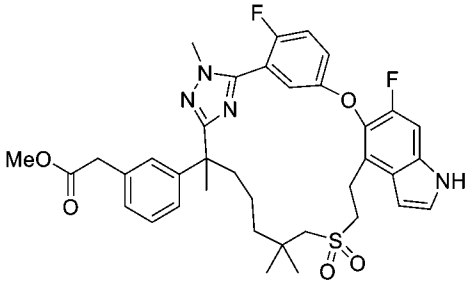
A - G)製備呈白色固體之標題化合物(**化合物3**) (0.199 g，0.23 mmol)。

化合物3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = *1.6* Hz, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.35分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例4. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ^6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇之鏡像異構物



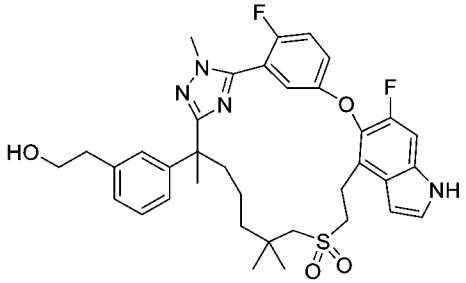
2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ^6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸甲酯



【0846】 步驟A：向**化合物3** (0.200 g，0.296 mmol)在甲醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加1-2滴(50-100 μL)濃硫酸。使反應在室溫下進行六小時，然後在水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 30 mL)

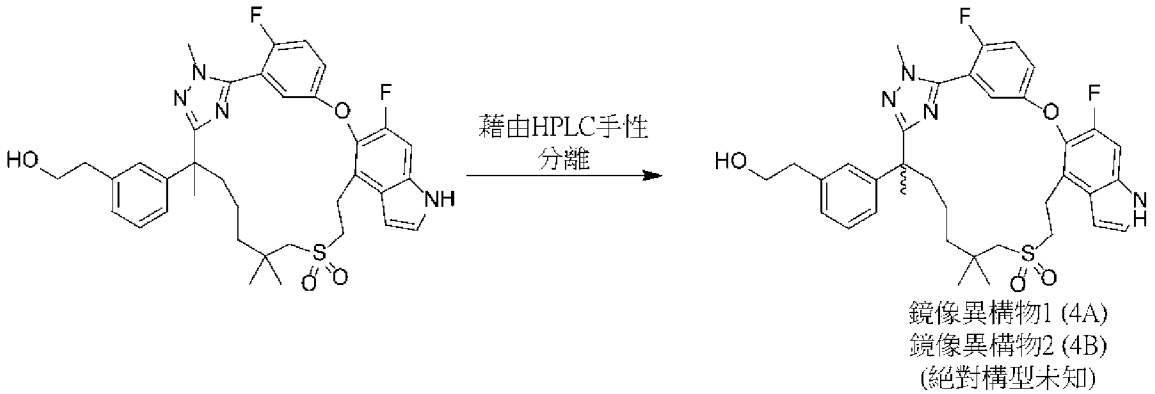
合併，用鹽水(1 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得呈灰白色固體之粗標題化合物(0.200 g，98%)，其不經純化即使用。MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$。

2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ⁶-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇



【0847】 步驟B：向粗步驟A產物(0.200 g，0.290 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(0.126 g，5.79 mmol)。使反應在室溫下進行隔夜，然後在水(40 mL)及乙酸乙酯(30 mL)之間分配。將有機層與第二萃取物(乙酸乙酯，1 x 30 mL)合併，且用鹽水(1 x 30 mL)洗滌。然後將溶液經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗殘留物，粗殘留物進行自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈白色固體之標題化合物(0.170 g，8%)。MS(ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物4A及4B *(2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙醇之鏡像異構物)*

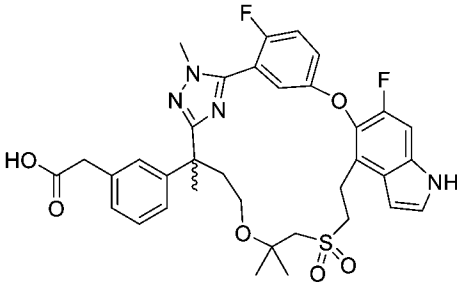


【0848】 步驟C：步驟B之外消旋產物(0.170 g，0.256 mmol)使用Gilson GX-281液體處理系統及以下分離條件進行手性HPLC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：170 mg溶解在甲醇(8 mL)中；注入體積：0.7 mL；溶析液：80:20 己烷/乙醇，含0.1%二乙胺改質劑；流率：50 ml/min；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(37 mg，22%)，命名為**4A**。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(45 mg，26%)，命名為**4B**。

化合物4A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.26 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.17 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.40分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

化合物4B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.27 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.17 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.40 min，99.1%/98.7% (210/254 nm)。

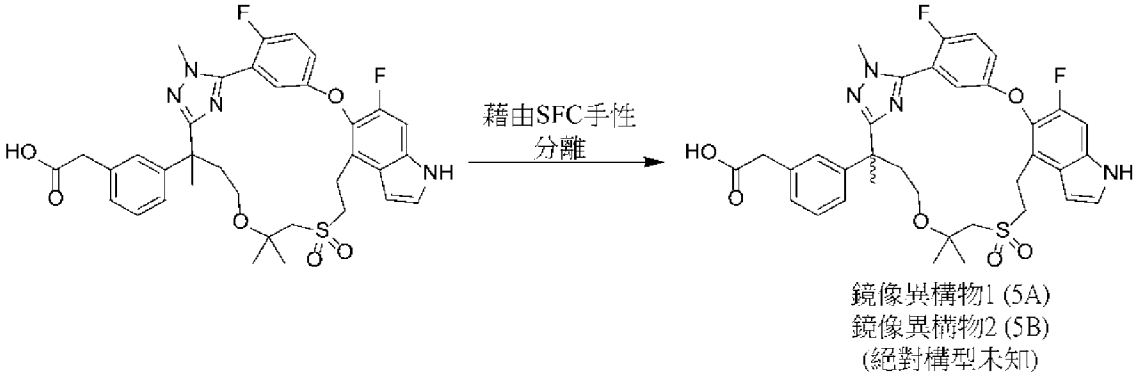
實例5. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸之鏡像異構物



2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

【0849】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((2-(3-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-3-甲基-4-(2-甲基肼基)-4-側氧基丁氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-3，1.92 g，3.73 mmol)，使用**實例1**中描述之反應程序順序(步驟A – G)製備呈白色固體之標題化合物(0.201 g，0.30 mmol)。

化合物5A及5B *(2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸之鏡像異構物)*



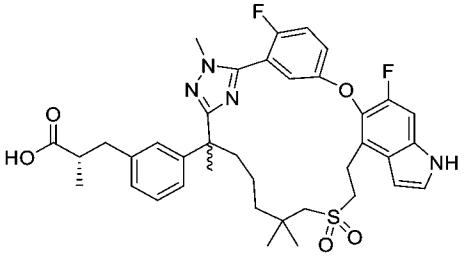
【0850】 步驟B：上述步驟A之外消旋產物(0.190 g，0.286 mmol)使用Thar SFC-150儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：Regis 20 x 250 mm x 10 µm (S,S)-Whelk-O 1；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：2.0 mL；溶析液：45:55 CO_2/異丙醇，含0.2%三氟乙酸添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：

35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(36.0 mg，19%)，命名為鏡像異構物1 (**化合物5A**)。獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(40.3 mg，21%)，命名為鏡像異構物2 **(化合物5B)**。

化合物5A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.32 (m, partially obscured by CD_2HOD resonance, 4H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.26分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

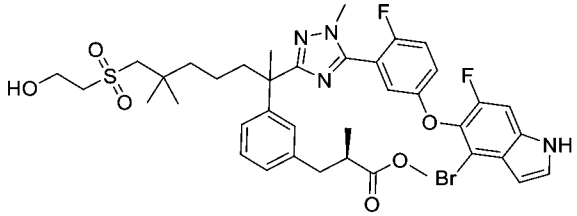
化合物5B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.31 (m, partially obscured by CD_2HOD resonance, 4H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.26分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例6. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物



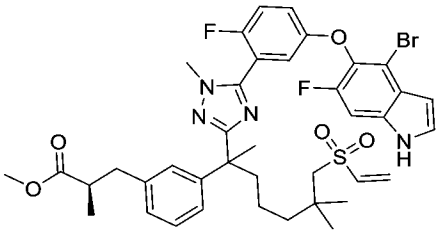
(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-

1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



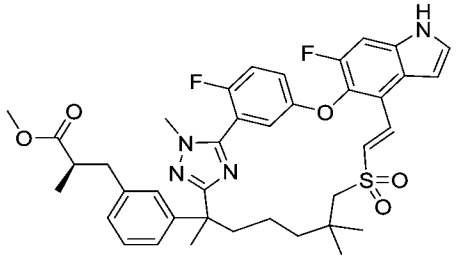
【0851】 步驟A：向(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69，7.81 g，16.1 mmol)在吡啶(100 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，9.30 g，17.7 mmol)。將混合物在80℃下加熱四小時，然後冷卻至室溫，且在1.0 M鹽酸(200 mL)及乙酸乙酯(300 mL)之間分配。將有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到固體，固體進行自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈棕褐色固體之標題化合物(7.92 g，60%)。MS(ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



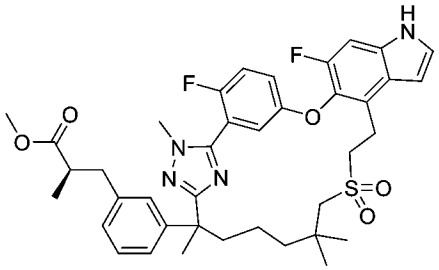
【0852】 步驟B：向步驟A產物(7.90 g，9.68 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(4.05 mL，2.94 g，29.1 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.825 µL，1.22 g，10.7 mmol)。在室溫下兩小時之後，將混合物在額外之二氯甲烷(150 mL)及鹽水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份鹽水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈棕褐色固體之標題化合物(6.50 g，84%)。MS(ESI): 797, 799 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【0853】 步驟C：將反應在乾燥氮氣之正壓下在手套箱中進行。向步驟B產物(6.50 g，8.15 mmol)在甲苯(1 L)中之攪拌溶液中添加雙(三三級丁基膦)鈀(0)(0.833 g，1.63 mmol)及三乙胺(11.4 mL，8.28 g，81.8 mmol)。將混合物在100℃下加熱兩小時，然後冷卻至室溫且濃縮。將殘留物在乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)之間分配。將有機層用第二份水(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到棕色固體。此粗物質進行自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)。獲得呈淡琥珀色固體之標題化合物(2.81 g，48%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【0854】 步驟D：將步驟C產物(2.80 g，3.91 mmol)及10%碳載鈀(0.800 g，50%水性分散液)在乙醇(50 mL)中之攪拌懸浮液在真空及氮氣氛圍之間循環三次。在最後一次排空之後，將反應容器(*經由*氣球)回填氫氣。將混合物在50℃下

加熱兩小時，然後冷卻至室溫且向空氣開放。將催化劑藉由吸濾通過矽藻土墊取出，隨後用乙醇(2 x 30 mL)沖洗。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(2.62 g，93%)，其不經純化即使用。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2



非鏡像異構物1 (第一溶析異構物)
非鏡像異構物2 (第二溶析異構物)
(四級手性中心之絕對構型未知)

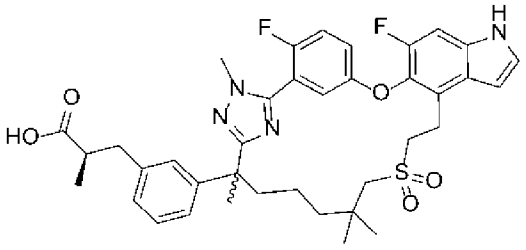
【0855】 步驟E：將步驟D產物藉由SFC使用Thar SFC-200儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物。管柱：20 x 250 mm x 10 μm CHIRALPAK AD；樣品溶液：2.50 g溶解在甲醇(140 mL)中；注入體積：1.5 mL；溶析液：85:15 CO_2/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：130 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (1.16 g，46%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (1.07 g，43%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 3H), 1.11-1.01 (m, 9H) ppm。

非鏡像異構物2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (d,

J = 2.3 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 10H) ppm。

化合物6A *((2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*



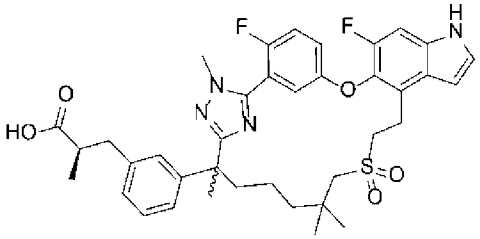
6A (來自步驟E非鏡像異構物1)
(四級手性中心之絕對構型未知)

【0856】 步驟F：向步驟E之非鏡像異構物1產物(1.10 g，1.53 mmol)在3:1四氫呋喃/甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(4.6 mL，4.6 mmol)。在室溫下四小時之後，添加1.0 M鹽酸(10 mL)將反應酸化。將所得之懸浮液用乙酸乙酯(1 x 50 mL)萃取且將有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之**6A** (0.902 g，84%)。為了確認分子中之丙酸手性中心在併入分子後沒有發生差向異構(中間物65；與(*S*)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基碘化鋅之根岸偶聯反應(Negishi coupling reaction))，藉由手性HPLC使用能夠自其鏡像異構物及其丙酸手性中心反轉差向異構物分析拆分**6A**之方法檢測該化合物。此等異構物係藉由重複合成路徑獲得，該合成路徑包括立體反轉根岸試劑前體(*S*)-3-羥基-2-甲基丙酸酯轉化為相應之碘前體且用於中間物65。手性純度測定為≥97.4%，其中來自α-羰基差向異構之異構物之污染為1.6%且來自鏡像異構物之污染為1%或更低。考慮到所述用於製備碘化鋅試劑(步驟A及H)之(*R*)-3-羥基

-2-甲基丙酸甲酯起始材料之純度(99%)，此結果表明由後續合成步驟誘導之手性純度之侵蝕極小。手性分析使用Agilent 1200 HPLC系統及以下分離條件進行。管柱：4.6 x 250 mm x 5 μm Chiralpak AD-H；樣品溶液：1.0 mg/mL；注入體積：10 μL；溶析液：85:15 庚烷/異丙醇，含0.1%三氟乙酸；流率：1.0 mL/min；柱溫：23°C；偵測波長：254 nm。觀察之滯留時間：**6A**，16.75分鐘；差向異構物，12.81分鐘；鏡像異構物，20.56分鐘。

化合物6A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 1H), 1.14-0.95 (m, 10H) ppm。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/96.8% (210/254 nm)。

化合物6B *(2(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物*



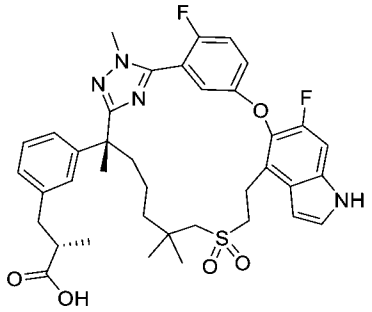
6B (來自步驟F非鏡像異構物2)
(四級手性中心之絕對
構型未知)

【0857】 步驟G：使用與步驟F中描述之相同之程序，使步驟E之非鏡像異構物2產物(1.00 g，1.39 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(0.846 g，86%)。

化合物6B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47-3.35 (m,

2H), 3.33-3.16 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.14-0.95 (m, 10H) ppm。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/>99.9% (210/254 nm)。

實例7. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之(非鏡像異構物1)

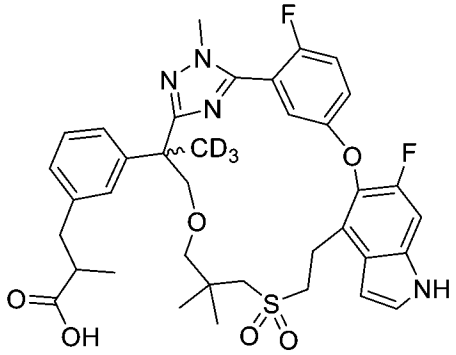


【0858】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-1)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - F)製備標題化合物。使用步驟E中之第一溶析峰。

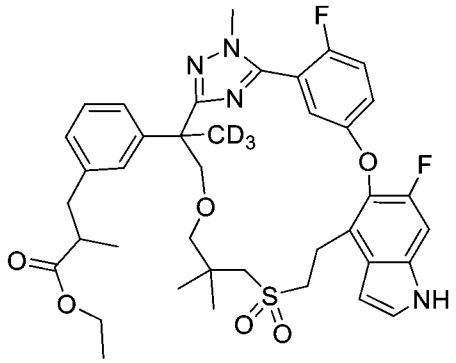
化合物7：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 3H), 6.61 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 9H)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。1.44分鐘LC R_t，純度(LC-MS方法01)：1.44分鐘，>99.9%/96.8% (210/254 nm)。

實例8. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-

8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

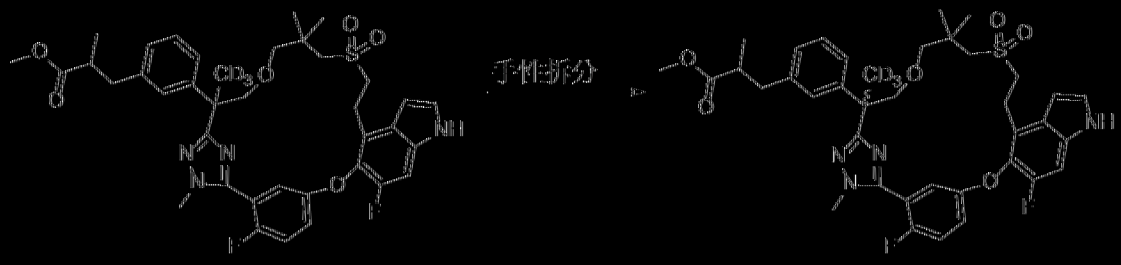


3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0859】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58)，按照如**實例6**中描述之反應順序(步驟A－D)製備標題化合物。MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.98分鐘，

3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



手性拆分

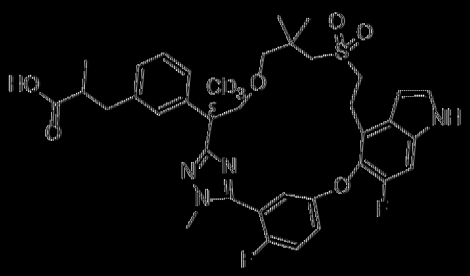
第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2
絕對構型未知

[0860] 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar SFC 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：0.50 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：75:25 CO_2/甲醇，含0.5%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。循環時間：3.5分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.18 g，36%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.18 g，36%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1，第一溶析物：MS (ESI): *724 m/z* [M+H]$^+$。滯留時間：1.99分鐘LC *R* (LC-MS方法01)：1.99分鐘。

非鏡像異構物2，第二溶析物：MS (ESI): *724 m/z* [M+H]$^+$。LC *R* 1.99分鐘。(LC-MS方法01)：

化合物8A：3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

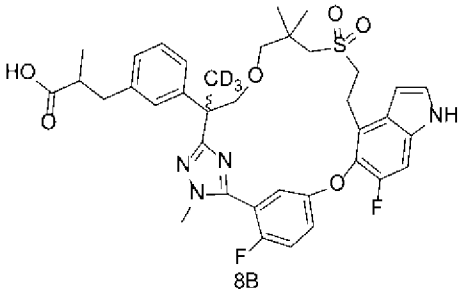


8A
絕對構型未知

【0861】 步驟C：使用與**實例6**步驟F中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.18 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，157 mg，產率89%)。α-甲基酸係外消旋的。

化合物8A：MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法06)：1.82分鐘，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.57 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 1.07 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

化合物8B：*3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



8B

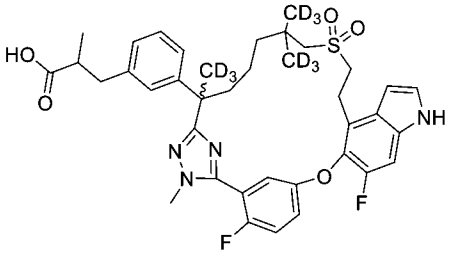
絕對構型未知

【0862】 步驟D：使用與**實例6**步驟F中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.18 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，151 mg，產率86%)。

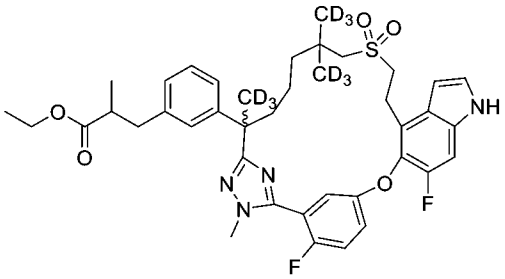
化合物8B：MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.81分鐘，^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 4H),

6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 1.07 (dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

實例9. 3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



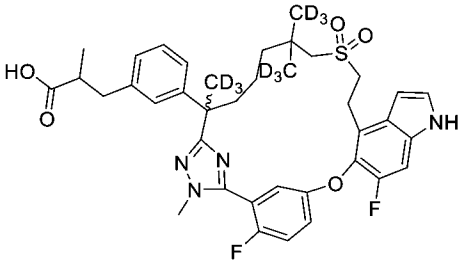
3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0863】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(1.2 g)。MS (ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.30分鐘。

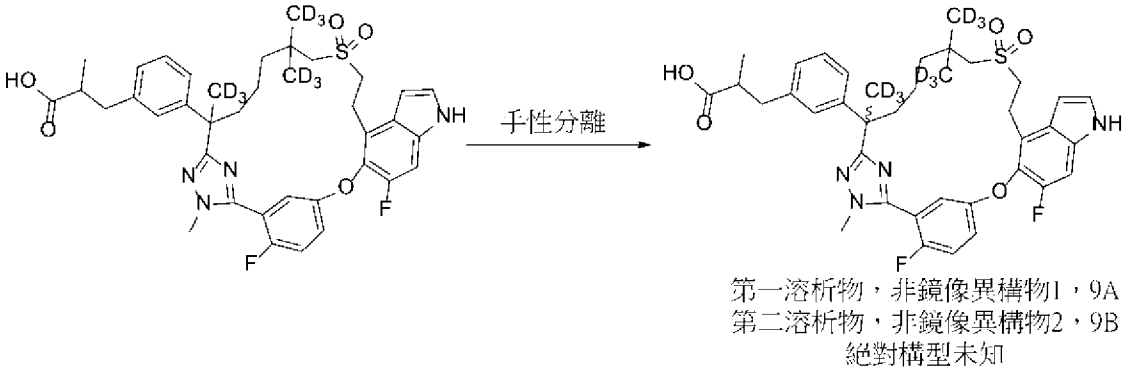
3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-

12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【0864】 步驟B：向3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(步驟A產物，1 g，1.35 mmol)在甲醇(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(170 mg，4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約5-6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(700 mg，73%)。MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。

***化合物9A及9B**：3-[3-[22,28-二氟-3-甲基- 12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2*



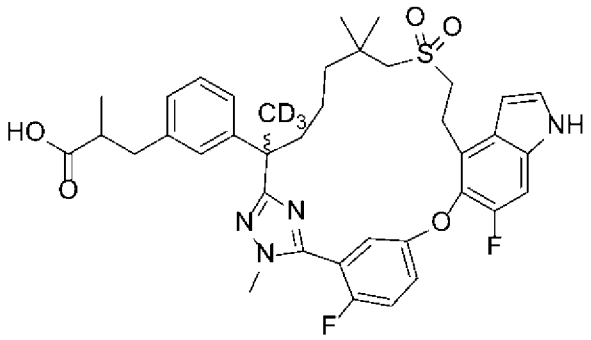
【0865】 步驟C：將步驟B產物藉由手性管柱使用Gilson-281儀器及以下分

離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：20 x 250 mm x 10 μm CHIRALPAK IG；樣品溶液：0.70 g溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：0.5 mL；溶析液：75:25 正己烷(0.1%甲酸):乙醇，含0.1%甲酸；流率：30 g/min；柱溫：35℃；偵測波長：214 nm。循環時間：20分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.200 g，29%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.20 g，29%)。兩者均呈白色固體獲得。

化合物9A：第一溶析物，非鏡像異構物1，MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

化合物9B：第二溶析物，非鏡像異構物2，MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

實例10. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1，10A
第二溶析物，非鏡像異構物2，10B
絕對構型未知

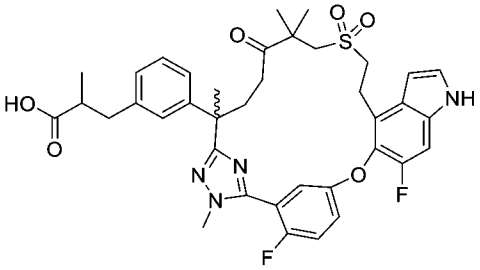
【0866】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-2)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A – C)製備標題化合物。

化合物10A：第一溶析物，非鏡像異構物1 (120 mg)，MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* ((LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 9H) ppm。

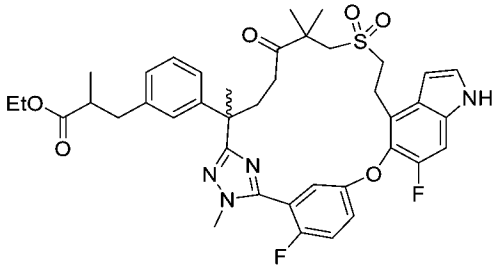
化合物10B：第二溶析物，非鏡像異構物2 (120 mg)，MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* ((LC-MS方法07)：2.12分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 9H) ppm。

實例11. 3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-

硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

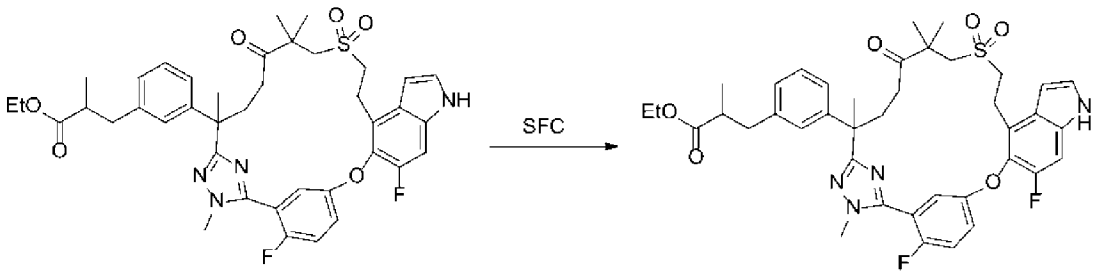


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0867】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1,5-二側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物(0.2 g)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.48分鐘。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



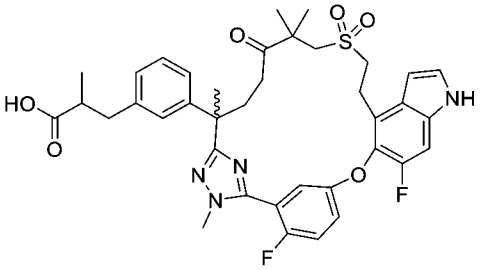
第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
絕對構型未知

【0868】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：20 x 250 mm x 10 μm OZ；樣品溶液：0.32 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：2.0 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar；柱溫：35°C；偵測波長：214 nM。循環時間：20分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.110 g，32%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.110 g，32%)。兩種異構物均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：1.98分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：1.98分鐘。手性HPLC：98%。

化合物11A：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*

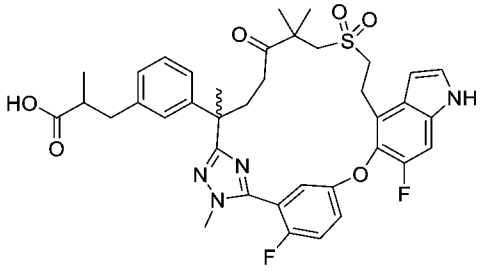


【0869】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.11 g，0.25 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對

構形未知，95.7 mg，產率90%)。

化合物11A：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.31分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm。

化合物11B：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-9,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*

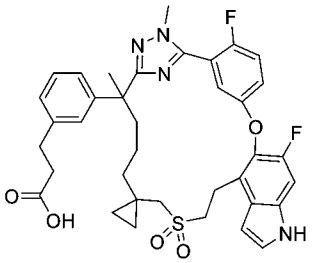


【0870】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.10 g，0.13 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，88.9 mg，產率92%)。

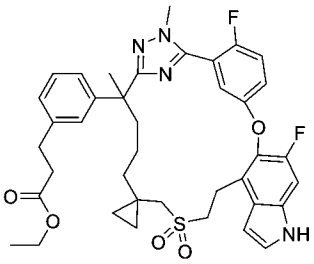
化合物11B：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.31分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.65-2.44 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm。

實例12. 3-[3-[22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

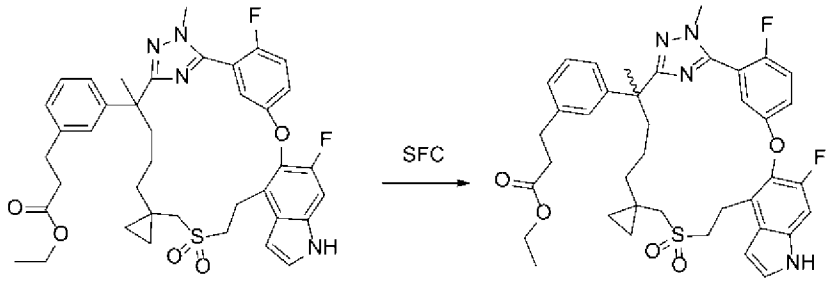


3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0871】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-2，1.2 g)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A)製備標題化合物(0.28 g)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法010)：2.06分鐘。

3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2

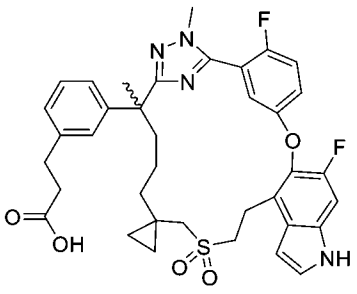


【0872】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用Thar 80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.28 g溶解在甲醇(30 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35℃；偵測波長：214 nm。循環時間：4.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (0.110 g，32%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (0.100 g，32%)。兩者均呈白色固體獲得。

鏡像異構物1：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法012)：2.22分鐘。手性HPLC：100%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法012)：2.22分鐘。手性HPLC：100%。

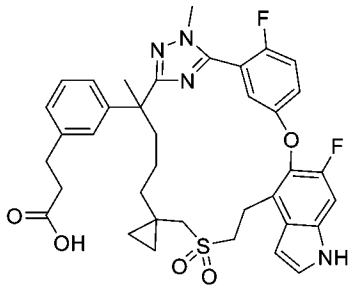
化合物12A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1*



【0873】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之鏡像異構物1產物(0.110 g，0.15 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，102 mg，96%產率)。

化合物12A：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.33分鐘。1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.41-0.31 (m, 4H) ppm。

化合物12B：*3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2*

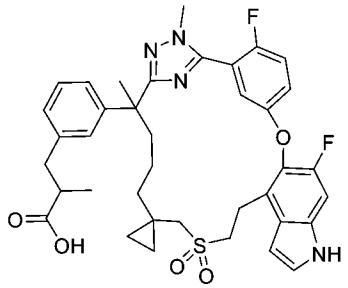


【0874】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之鏡像異構物1產物(0.100 g，0.14 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，89.5 mg，93%產率)。

化合物12B：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.33分鐘。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.42-0.31 (m, 4H) ppm。

實例13. 3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



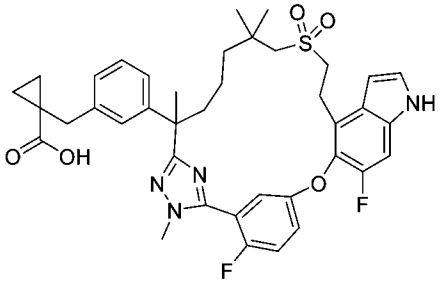
【0875】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為3-(3-(5-(1-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基戊-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物69-5，1.4 g，4.23 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物。

化合物13A：非鏡像異構物1 (75 mg)，分離之手性酯之第一溶析物之水解產物，MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.37分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.28-1.21(m,

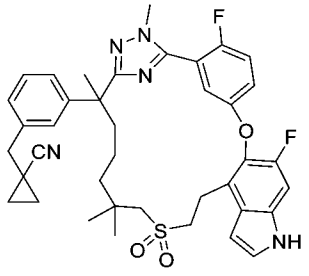
2H), 1.08 (dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33 (m, 4H) ppm。

化合物13B：非鏡像異構物2 (83 mg)，分離之手性酯之第二溶析物之水解產物。MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.37分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.28-1.21(m, 2H), 1.08 (dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33 (m, 4H) ppm。

實例14. 1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸



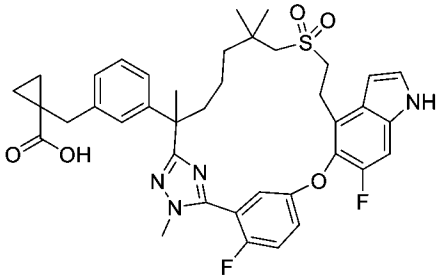
1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12lambda6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲腈



【0876】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-

1)更換為2-[3-[(1-氰基環丙基)甲基]苯基]-7-(2-羥乙基磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-庚烷醯肼(中間物69-6，0.48 g，0.85 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物。MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS 013)：1.98分鐘。

化合物14：*1-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸*

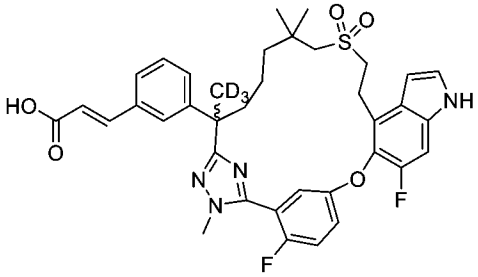


【0877】 步驟B：向步驟A產物(70 mg，0.1 mmol)在4 mL乙醇中之攪拌溶液中添加6M氫氧化鉀(4 mL)。將混合物在90°C下攪拌隔夜，然後用鹽酸(1M在水中)酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將分離之有機層用水(2 x 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.8 mg，15%產率)。

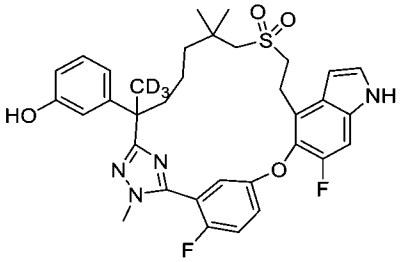
化合物14：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法01)：1.47分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.19(m, 1H),7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41- 3.36 (m, 2H), 3.24- 3.18 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H),1.85-1.79(m, 1H) 1.69 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.38-1.30(m, 2H), 1.24- 1.14 (m, 1H), 1.08- 1.02 (m, 8H), 0.66 (s, 2H) ppm。

實例15. (E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2

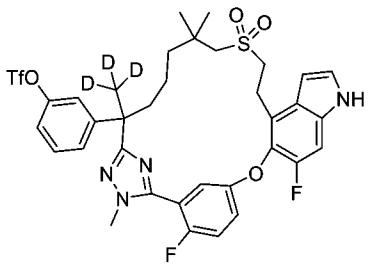


3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯酚



【0878】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3，2.75 g，5.57 mmol)，按照如針對**實例9**描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物(0.61 g)。MS (ESI): 638 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.35分鐘。

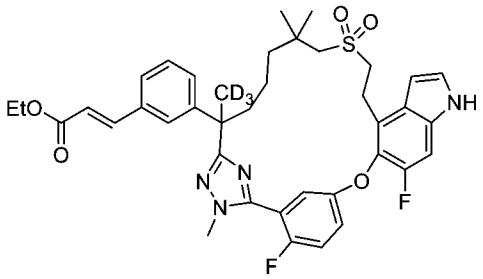
三氟甲磺酸[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]酯



【0879】 步驟B：向3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘

代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯酚(步驟A產物，610 mg，0.956 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加三乙胺(187 µL，1.34 mmol)，然後添加三氟甲磺酸酐(193 µL，1.15 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅。將混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，產率78.8%)。MS (ESI): 770 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.53分鐘。

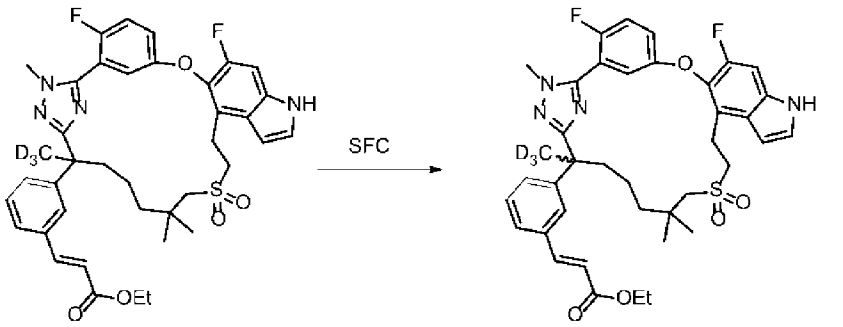
(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



【0880】 步驟C：向步驟B產物(120 mg，0.156 mmol)及(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(53 mg，0.234 mmol)在DMF(6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(101 mg，0.312 mmol)及Pd(dppf)Cl_2二氯甲烷錯合物(20 mg，0.0234 mmol)。將所得之混合物在100℃下攪拌2小時，然後用水(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(3 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(80 mg，71%產率)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法014)：1.51分鐘。

(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧

雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯之鏡像異構物1及2



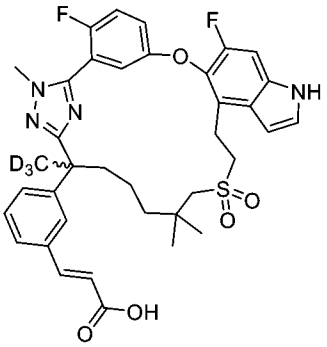
第一溶析物，鏡像異構物1，(15A)
第二溶析物，鏡像異構物2，(15B)
絕對構型未知

【0881】 步驟D：將步驟A產物藉由SFC使用SFC-150儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.15 g溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：60:40 二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：100 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35°C；偵測波長：214 nm。循環時間：3分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.50 g，33%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (0.050 g，33%)。兩者均呈白色固體獲得。

鏡像異構物1：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.1分鐘。手性HPLC：100%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.1分鐘。手性HPLC：100%。

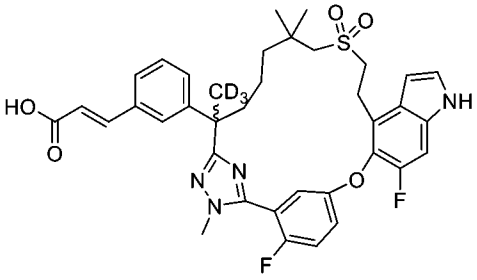
化合物15A：*(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物1*



【0882】 步驟E：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟D之鏡像異構物1產物(0.050 g，0.07 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，40.8 mg，85%產率)。

化合物15A：MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.85分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.36-1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物15B：*(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸之鏡像異構物2*

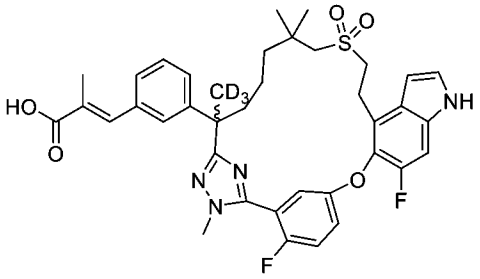


【0883】 步驟F：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟D之鏡像異構物2產物(0.050 g，0.07 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，40 mg，85%產率)。

化合物15B：MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。LC(LC-MS方法04)：1.85分鐘。^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.39-1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例16. (E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2



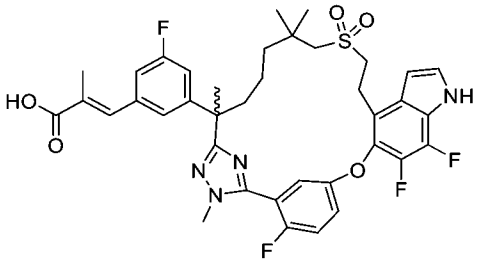
【0884】 將實例15之步驟C中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯 更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(164 mg，0.682 mmol)，按照如針對**實例15**描述之反應順序(步驟C - F)製備標題化合物。

化合物16A：(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1，第一溶析物(105.7 mg) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.89分鐘。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.24-

1.17 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物16B：(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物2，第二溶析物(101 mg) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.89分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.212-2.15 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例17. (E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷(benzenacyclotridecaphane)-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸之鏡像異構物1及2



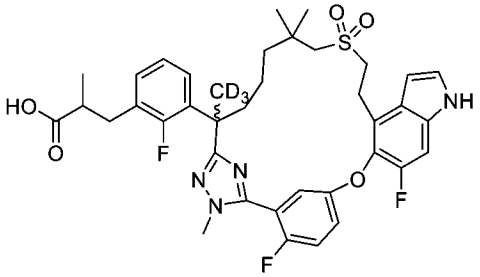
【0885】 將步驟A中之2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3)更換為2-(3-(苄氧基)-5-氟苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-4，1.21 g，2.21 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.2 g，2.21 mmol)，按照如針對**實例15**描述之反應順序(步驟A - F)製備標題化合物(**17A**，54 mg及**17B**，40 mg)。

化合物17A：(E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-

11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸(54 mg)之鏡像異構物1，SFC分離之酯鏡像異構物之第一溶析物產物。MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.26分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。ee %：100 %。

化合物17B：(E)-3-(3-氟-5-((Z)-26,46,47-三氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二氧化-11H,41H-3-氧雜-7-硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙烯酸之鏡像異構物2，SFC分離之酯鏡像異構物之第二溶析物產物(40 mg)。MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法013)：2.26分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41- 3.34 (m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.42- 1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。ee %：98.1 %

實例18. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



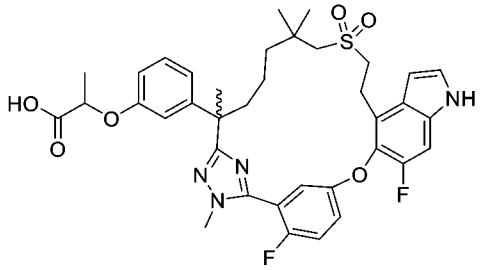
【0886】 將步驟A中之3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-1)更換為(E)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物58-4，0.9 g，1.74 mmol)，按照如針對實例9描述之反應順序(步驟A - C)製備標題化合物(18A，26 mg及18B，20 mg)。

【0887】 將在實例9之相應步驟A中獲得之外消旋酯(3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸甲酯，未示出)藉由手性分離使用Gilson-281儀器在以下條件下分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：Chiralpak IG 20 x 250 mm, 10 micron；柱溫：35°C；移動相：正己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 80:20；流率：50 mL/min；偵測波長：214 nm；循環時間：18分鐘；樣品溶液：150 mg溶解在10 mL甲醇中；注入體積：0.5 mL。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (41 mg)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (40 mg)。按照實例9之步驟B中描述之條件，將兩者進一步水解，得到相應之標題化合物。

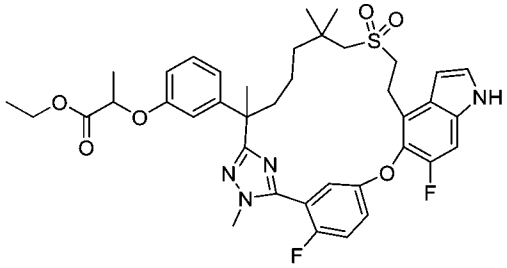
化合物18A，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (26 mg)：MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.88分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 9H) ppm。

化合物18B，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2 (20 mg)：MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：1.88分鐘。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 9H) ppm。

實例19. 2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物1及2



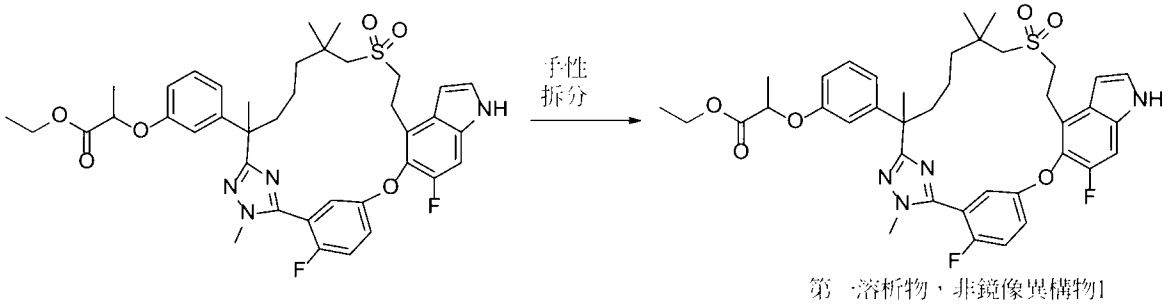
2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸乙酯



【0888】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-

(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯氧基)丙酸甲酯(中間物69-7，2.5 g，4.99 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.02分鐘。

2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
絕對構型未知

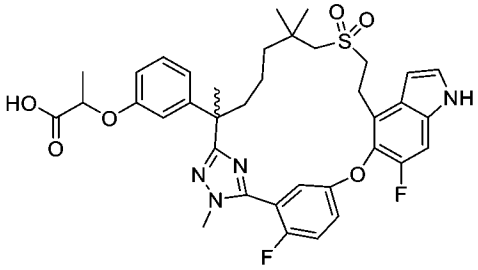
【0889】 步驟B：將步驟A產物藉由SFC使用SFC-200儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：IC 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.65 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.2 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：130 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35℃；偵測波長：214 nm。循環時間：6.2分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.27 g，42%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.27 g，42%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.03分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法04)：2.03分鐘。手性HPLC：100%。

化合物19A：*2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-*

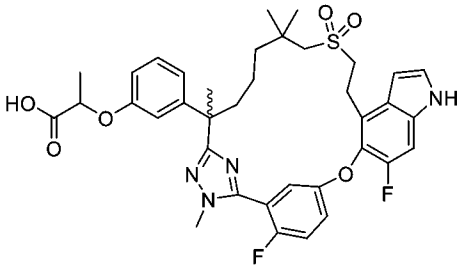
12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物1



【0890】 步驟C：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物1產物(0.27 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，250 mg，96%產率)。

化合物19A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 8.0 Hz, 0.4 Hz 1H), 6.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.13 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 7H) ppm。

化合物19B：*2-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯氧基]丙酸之非鏡像異構物2*

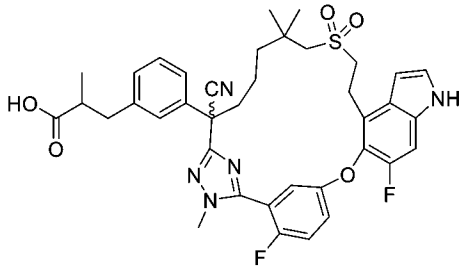


【0891】 步驟D：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(0.27 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，

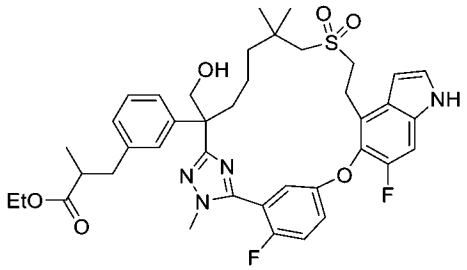
248 mg，95%產率)。

化合物19B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.4分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.20 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz 1H), 6.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63-6.52 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 7H) ppm。

實例20. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



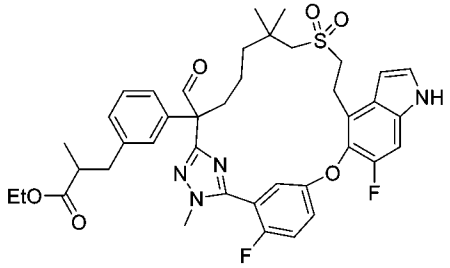
3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0892】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(E)-

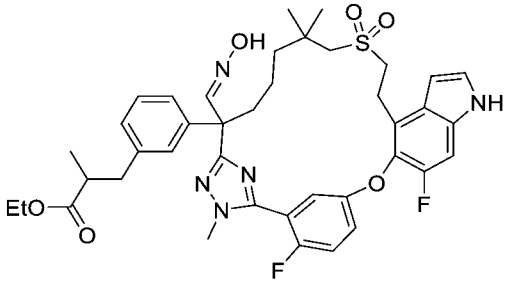
3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8, 4.0 g, 6.64 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D)製備標題化合物。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.75分鐘。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



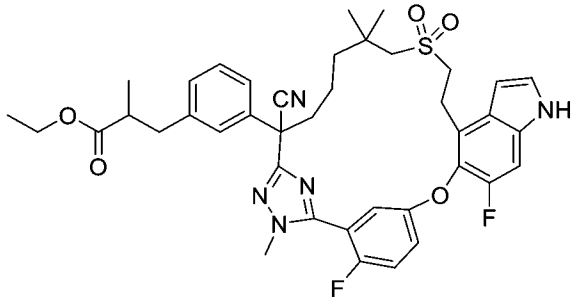
【0893】 步驟B：向步驟A產物(500 mg，0.668 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(46%，561 mg，0.921 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 x 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(490 mg，98%產率)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.87分鐘。

3-[3-[22,28-二氟-6-(羥基亞胺基甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



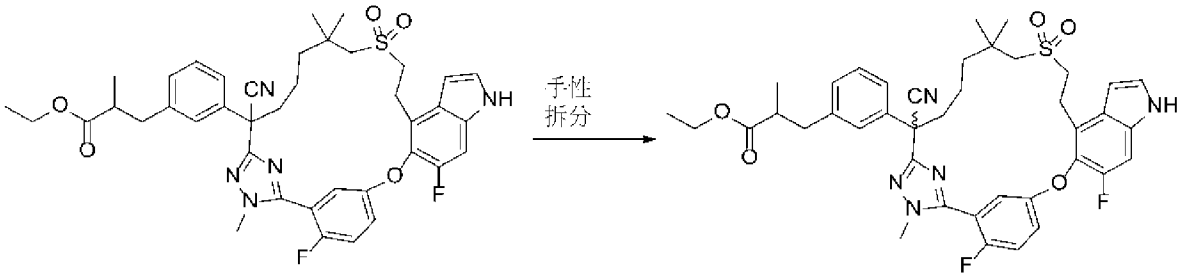
【0894】 步驟C：向步驟B產物(460 mg，0.616 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(203 mg，3.08 mmol，50%在水中)。將反應在85°C下攪拌1小時，然後用水(100 mL)稀釋。將混合物用二氯乙烷(3 x 50 mL)萃取，用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(460 mg，98%產率)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.91分鐘。

3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0895】 步驟D：在室溫下向步驟C產物(460 mg，0.604 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加正丙基環膦酸酐(1.92 g，3.02 mmol，50%在乙酸乙酯中)。將混合物在100°C下攪拌2小時，然後用水(60 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(10 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物(300 mg，產率67%)。MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法003)：1.98分鐘。

3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2

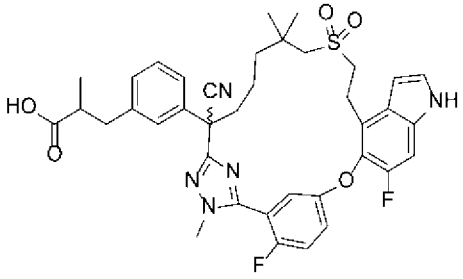


【0896】 步驟E：將步驟D產物藉由SFC使用SFC-80儀器及以下分離條件分離成其兩種組成非鏡像異構物：管柱：QZ 20 x 250 mm, 10 μm；樣品溶液：0.30 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為改質劑)；流率：80 g/min；背壓：100 bar。柱溫：35°C；偵測波長：214 nm。循環時間：4.0分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (0.12 g，42%)，且第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (0.10 g，42%)。兩者均呈白色固體獲得。

非鏡像異構物1：MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.85分鐘。手性HPLC：100%。

非鏡像異構物2：MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。LC *R* (LC-MS方法002)：1.85分鐘。手性HPLC：100%。

化合物20A，3-[3-[6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

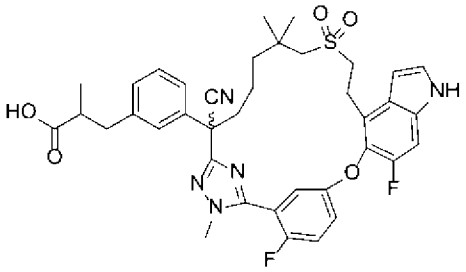


【0897】 步驟F：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟E之非

鏡像異構物1產物(0.12 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，105 mg，90%產率)。

化合物20A：MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.37分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 3H), 3.43-3.38 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物20B，3-[3-[6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2

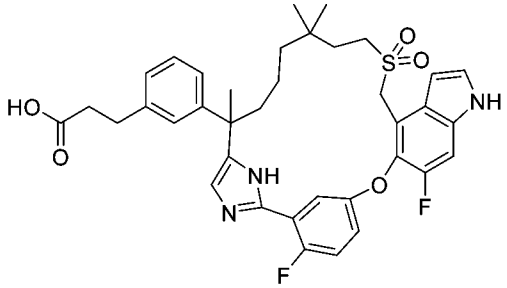


20B
絕對構型未知

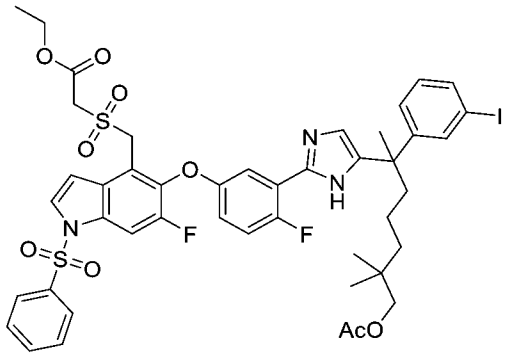
【0898】 步驟G：使用與**實例9**步驟B中描述之相同之程序，使步驟E之非鏡像異構物2產物(0.10 g)水解，得到呈白色固體之標題化合物(絕對構形未知，61 mg，63%產率)。

化合物20B：MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.38分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 3H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例21. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

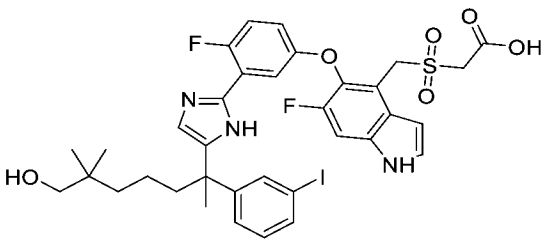


2-(((5-(3-(5-(7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



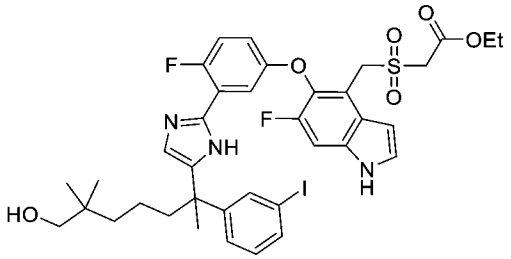
【0899】 步驟A：向乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17，1.29 g，2.54 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18，1.5 g，2.54 mmol)及碳酸氫鈉(0.426 g，5.07 mmol)。將反應在75°C下攪拌12小時，冷卻至室溫，然後用水(30 ml)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題產物(1.5 g，59%)。MS (ESI): 1002 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸



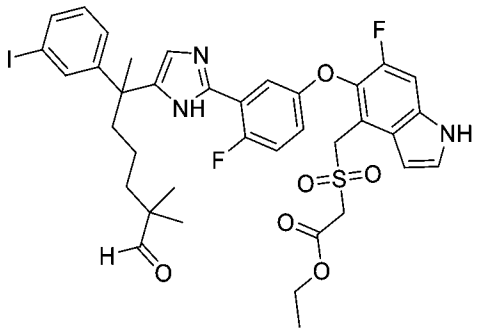
【0900】 步驟B：向2-(((5-(3-(5-(7-乙醯氧基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟A產物，4 g，3.99 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(0.8 g，20 mmol)在水(10 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌12小時且濃縮。將殘留物用1 N鹽酸酸化至pH約3且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題產物(2.5 g，粗品)。MS (ESI): 792 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



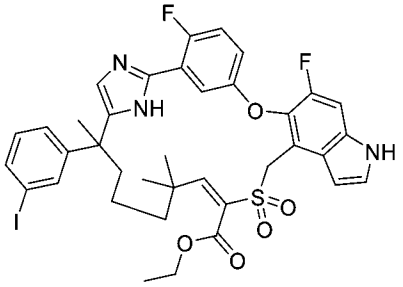
【0901】 步驟C：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸(步驟B產物，2.5 g，3.16 mmol)在 乙醇 (100 mL)中之攪拌溶液中添加濃硫酸(1 mL)。將混合物在70°C下攪拌12小時，然後濃縮。將殘留物用飽和碳酸氫鈉中和，然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(2.59 g，57.9%)。MS (ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-7-側氧基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯



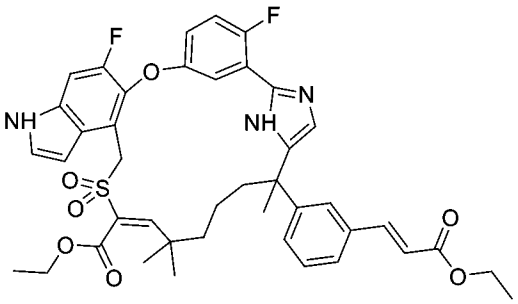
【0902】 步驟D：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(7-羥基-2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟C產物，1.5 g，1.83 mmol)在二甲亞碸(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(1.6 g，2.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用100 mL水稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(1.2 g，80%)。MS (ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$。

(11E)-22,28-二氟-6-(3-碘苯基)-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯



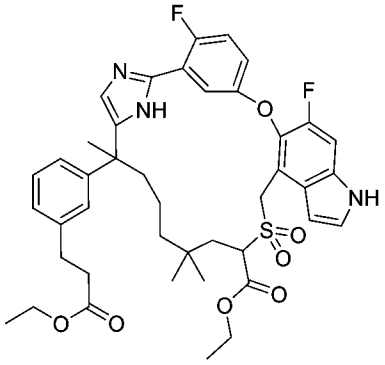
【0903】 步驟E：向2-(((6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-6,6-二甲基-7-側氧基庚-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(步驟D產物，1.2 g，1.47 mmol)在乙醇(1 L)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(1.13 g，14.7 mmol)。將混合物在50°C下攪拌12小時，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題產物(0.3 g，25.6%)。MS (ESI): 800 *m/z* $[M+H]^+$。

(11E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯



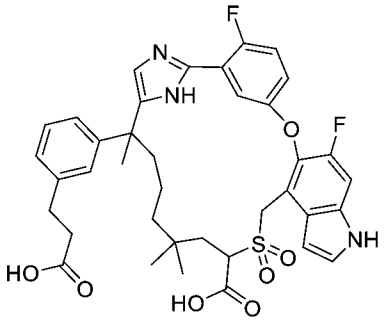
【0904】 步驟F：向(11E)-22,28-二氟-6-(3-碘苯基)-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯(步驟E產物，0.3 g，0.38 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之攪拌溶液中添加丙-2-烯酸乙酯(0.113 g，1.13 mmol)、三乙胺(0.19 g，1.88 mmol)、乙酸鈀(II) (16.8 mg，0.076 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(11.4 mg，0.038 mmol)。將混合物在120°C下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題產物(0.15 g，51.8%)。MS (ESI): 772 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸乙酯



【0905】 步驟G：向(11E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-12-甲酸乙酯(步驟F產物，150 mg，0.2 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(150 mg)。將混合物在室溫下在氫氣球下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出，且將濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之粗標題產物(100 mg，66.3%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$。

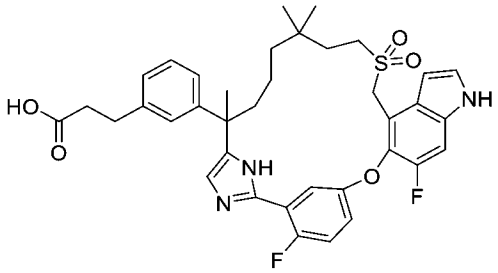
6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸



【0906】 步驟H：向6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸乙酯(步驟G產物，100 mg，0.13 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(16 mg，在0.4 mL水中)。將反應在室溫下攪拌16小時。在藉由

LC-MS確認起始材料消耗之後，將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題產物(80 mg，86.2%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物21：*3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸*

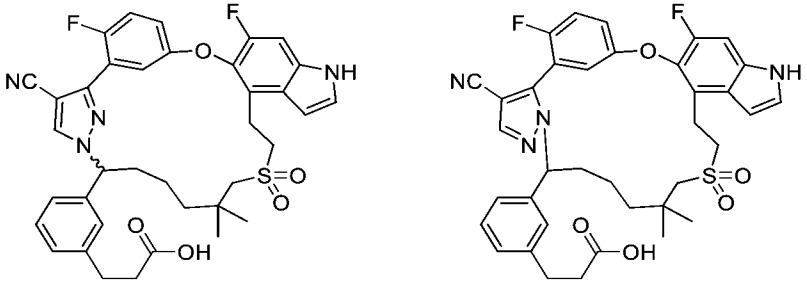


【0907】 步驟I：在室溫下向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-13,13-二側氧基-24-氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-12-甲酸(步驟H產物，80 mg，0.11 mmol)在二甲亞碸(10 mL)中之攪拌溶液中添加水(0.2 mL)及氯化鋰(14 mg，0.33 mmol)。將反應在120°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題產物(23.4 mg，31.2%)。

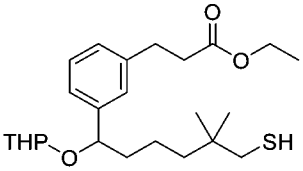
化合物21：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.22–7.09 (m, 4H), 7.03 6.98 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46–1.28 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：0.98分鐘(LC-MS

方法001)。

實例22. 3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

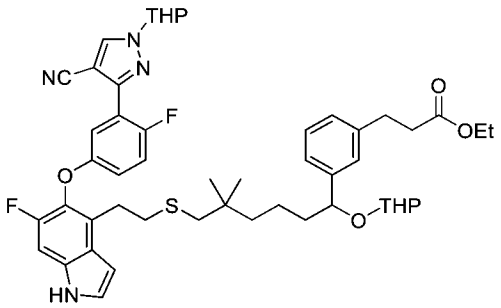


3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



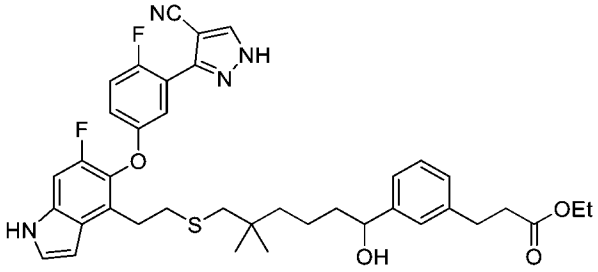
【0908】 步驟A：在室溫下向3-(3-(6-(乙醯基硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(中間物53，7.10 g，15.3 mmol)在乙醇(100 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(1.56 g，22.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用乙酸乙酯(300 mL)萃取，用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-20%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.80 g，74%)。MS (ESI): 445 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯



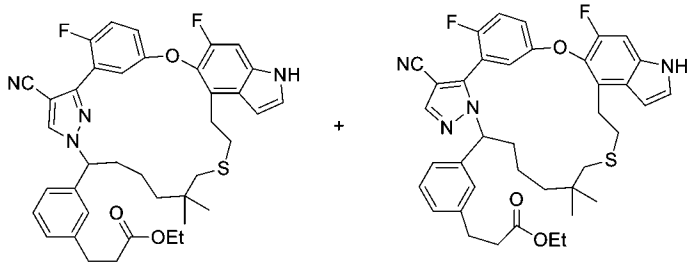
【0909】 步驟B：在室溫下向3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52，3.50 g，7.84 mmol)在四氫呋喃(80 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，3.98 g，9.41 mmol)及偶氮二異丁腈(257 mg，1.57 mmol)。將反應混合物回流16小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.50 g，66%)。MS (ESI): 891 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-1-羥基-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



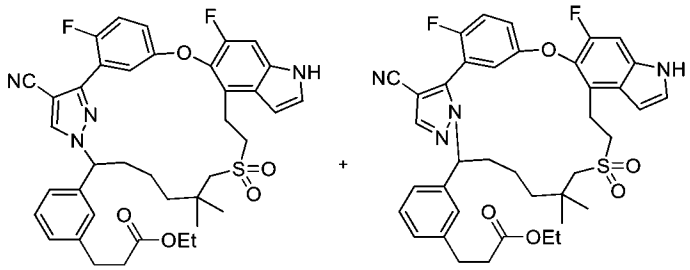
【0910】 步驟C：向3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，4.50 g，5.18 mmol)在甲醇(50 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(5.20 g，20.7 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物。MS (ESI): 723 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-24-氧雜-12-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-25-氧雜-13-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸乙酯，不可分離之混合物。



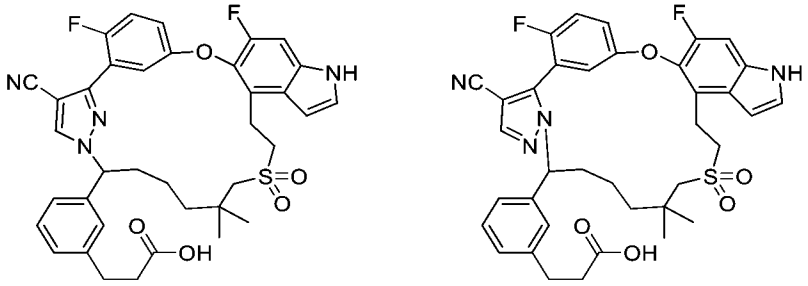
【0911】 步驟D：向3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)-1-羥基-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，1 g，1.43 mmol)在1,4-二噁烷(35 mL)中之溶液中添加氰基亞甲基三丁基正膦(CAS:157141-27-01，1.72 g，7.13 mmol)。將反應混合物在150°C下在微波爐中攪拌40分鐘，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-30%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題化合物，異構物之不可分離之混合物(450 mg，46%)。MS (ESI): 683 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯及3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸乙酯，不可分離之區域異構混合物



【0912】 步驟E：在0°C下向步驟D產物(不可分離之區域異構混合物，450 mg，0.659 mmol)在甲醇(45 mL)中之溶液中添加900 mg四水合鉬酸銨在4.5 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌3小時。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈白色固體之標題區域異構混合物(240 mg，51%)。MS (ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$。

*3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸及**化合物22A**：3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸*



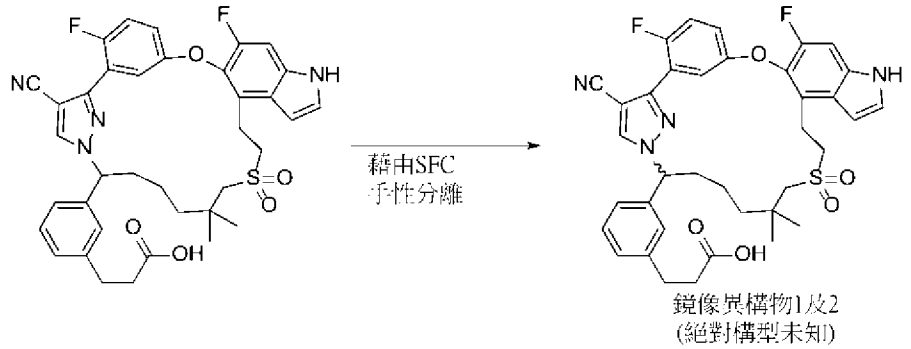
【0913】 步驟F：向步驟E產物，不可分離之區域異構混合物(260 mg，0.364 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌16小時。在藉由LC-MS分析確認起始材料消耗之後，將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純

化，得到3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸(**22B/22C**，90 mg，產率36.0%)之外消旋混合物及外消旋區域異構物雙產物3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸(**22A**，75 mg，產率30%)，兩者均呈白色固體。

22B/22C：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法08)。

化合物22A：3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法08)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 8H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 1H) ppm。

*3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之**化合物22B**，鏡像異構物1及**化合物22C**，鏡像異構物2*

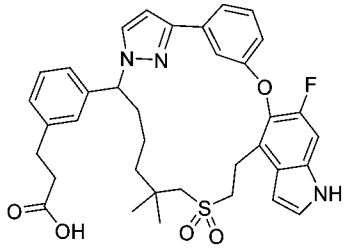


【0914】 步驟G：自步驟F獲得之產物(170 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：170 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 CO_2/甲醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物命名為**化合物22B (**54 mg，32%)。第二溶析異構物命名為**化合物22C** (54 mg，32%)。絕對立體化學未知。

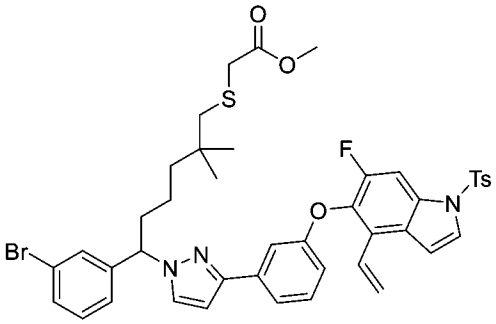
化合物22B：3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$。LCMS：滯留時間 = 1.37分鐘。(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

化合物22C：3-[3-[3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$。LCMS：滯留時間 = 1.37分鐘。(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例23. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

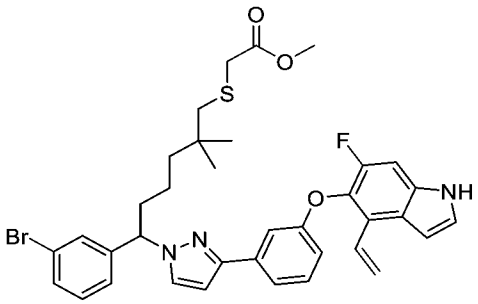


2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



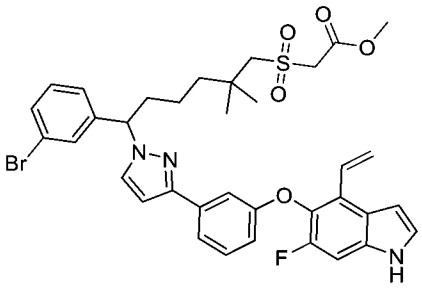
【0915】 步驟A：向2-((6-溴-6-(3-溴苯基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(中間物54，3.00 g，6.63 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加5-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物21-1) (3.14 g，6.63 mmol)及碳酸銫(4.32 g，13.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌96小時，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(3.60 g，64%)。MS (ESI): 844, 846 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯



【0916】 步驟B：向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(步驟A產物，3.60 g，4.26 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(43.0 mL，42.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，*過濾且濃縮*。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.50 g，85%)。MS (ESI): 690, 692 *m/z* $[M+H]^+$。

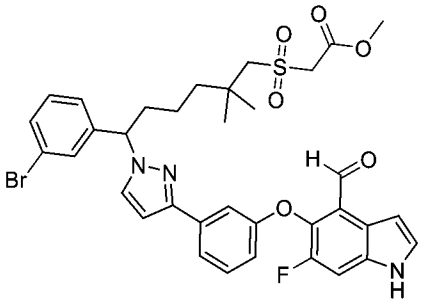
2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯



【0917】 步驟C：在0℃下向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)硫基)乙酸甲酯(步驟B產物，1.8 g，2.61 mmol)在甲醇(100 mL)中之溶液中添加3.60 g四水合鉬酸銨在18 mL過氧化氫(30%在水中)中之混合物。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(850.0 mg，45%)。MS (ESI): 722, 724 *m/z* $[M+H]^+$。

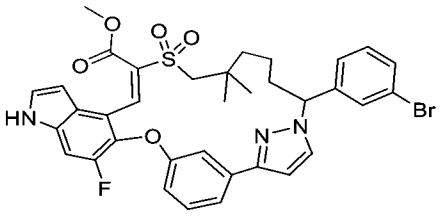
2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-

1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯



【0918】 步驟D：向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯(步驟C產物，850 mg，1.18 mmol)在四氫呋喃(40 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(755 mg，3.53 mmol)及四氧化鋨(8.3 mg在4 mL水中，0.03 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(380 mg，45%)。MS (ESI): 724, 726 *m/z* $[M+H]^+$。

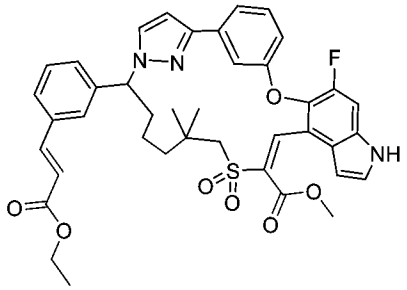
(13E)-6-(3-溴苯基)-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0919】 步驟E：在室溫下向2-((6-(3-溴苯基)-6-(3-(3-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基己基)磺醯基)乙酸甲酯(步驟D產物，380.0 mg，0.52 mmol)在甲苯(150 mL)中之溶液中添加哌啶(223 mg，2.62 mmol)及乙酸(48.0 mg，0.52 mmol)。將混合物在100°C下攪拌16小時，且將溶劑蒸發。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中。將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯

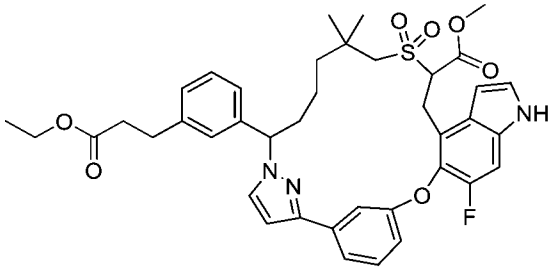
之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(160.0 mg，43%)。MS (ESI): 706, 708 *m/z* $[M+H]^+$。

(13E)-6-[3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0920】 步驟F：向步驟E產物(160.0 mg，0.22 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加丙烯酸乙酯(68.0 mg，0.66 mmol)、三乙胺(0.15 mL，1.13 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(20.0 mg，0.06 mmol)及乙酸鈀(II) (5.0 mg，0.02 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃且在120°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(100.0 mg，61%)。MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$。

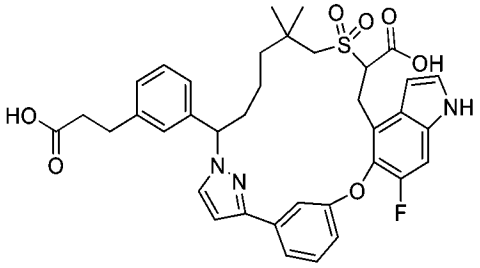
6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯



【0921】 步驟G：向步驟F產物(100.0 mg，0.13 mmol)在乙醇(20 mL)中之

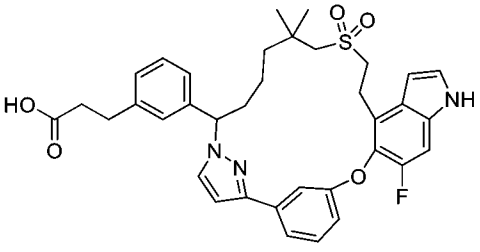
溶液中添加雷尼鎳(20.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出且將濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(90.0 mg，粗品)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0922】 步驟H：向步驟G產物(90.0 mg，0.12 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.7 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(30 mL)萃取，用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(72 mg，85%)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物23：3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

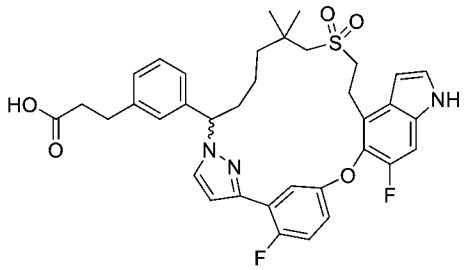


【0923】 步驟I 在室溫下向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟H產物，70.0 mg，0.10 mmol)在二甲亞碸(4 mL)中之溶液中添加水(0.2 mL)

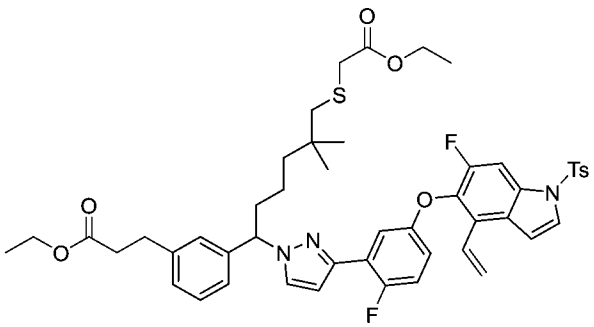
及氯化鋰(14 mg，0.30 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(**化合物23**) (20.3 mg，30%)。

化合物23：MS (ESI): 644 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.49(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.34-7.11 (m, 6H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 12.2 Hz, 3 Hz, 1H), 3.48, 3.43 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

實例24. 3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



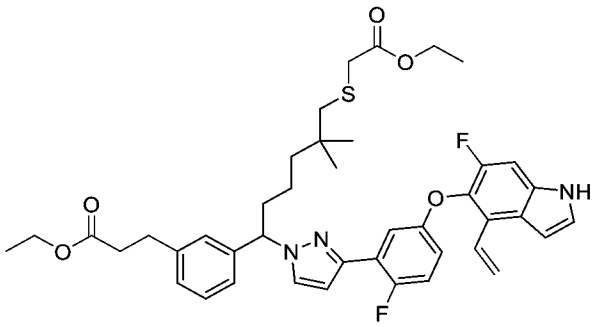
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【0924】 步驟A：向6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-

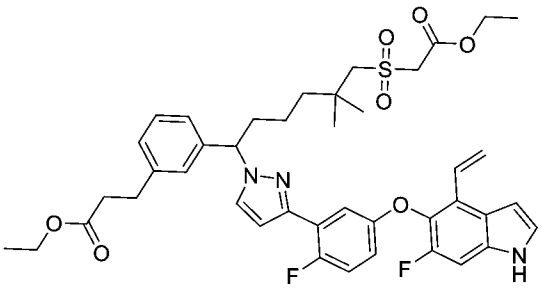
4-乙烯基-1H-吲唑(中間物21，3.60 g，7.3 mmol)在*N,N*-二甲基甲醯胺(60 mL)中之溶液中添加 3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1，5.36 g，11 mmol)及碳酸銫(7.16 g，22.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將有機溶液用水(2 x 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(4.70 g，71%)。MS (ESI): 920 *m/z* $[M+Na]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



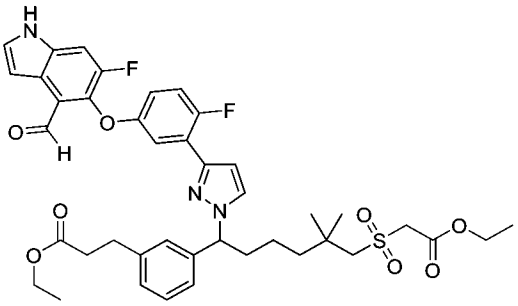
【0925】 步驟B：向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟A產物，4.70 g，5.23 mmol)在四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1M在THF中，52 mL，52 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。然後將有機溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(120 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.80 g，43%)。MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【0926】 步驟C：在0℃下向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，1.80 g，2.53 mmol)在甲醇(180 mL)中之溶液中添加四水合鉬酸銨(3.60 g)在過氧化氫(30%在水中，10 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌6小時，然後濃縮以移除甲醇。將殘留物溶解在乙酸乙酯(200 mL)中。將溶液用水(3 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.30 g，69%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$。

3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯

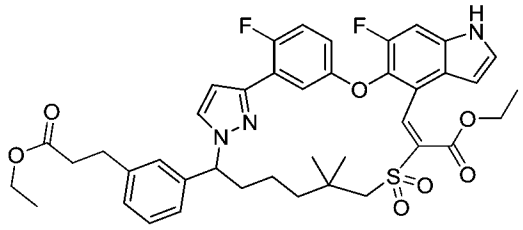


【0927】 步驟D：向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟C產物，1.10 g，0.14 mmol)在丙酮(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加四氧化鋨(0.35 mg，0.001 mmol)及N-甲基嗎啉N-氧化物(0.4 mL，0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。然後將有機溶液用水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-80%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之3-(3-(1-(3-(5-((4-(1,2-

二羥乙基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(0.60 g，52%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+Na]^+$。

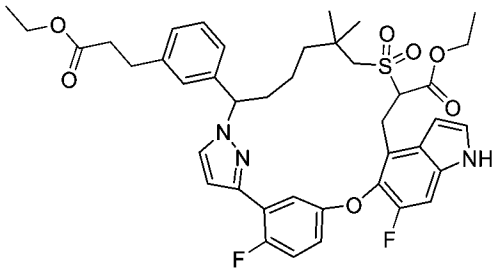
【0928】 向上文獲得之中間物(0.58 g，0.71 mmol)在四氫呋喃(24 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(0.46 g，2.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(0.48 g，86%)。MS (ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$。

(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯



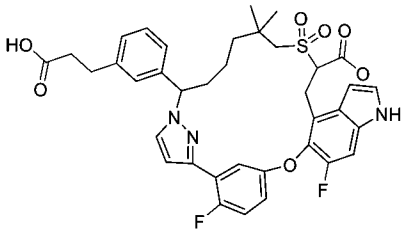
【0929】 步驟E：在室溫下向3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(步驟D產物，0.50 g，0.64 mmol)在甲苯(250 mL)中之溶液中添加哌啶(274.0 mg，3.2 mmol)及乙酸(38.6 mg，0.64 mmol)。將混合物在100°C下攪拌16小時，然後濃縮。將粗殘留物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.29 g，58%)。MS (ESI): 760 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



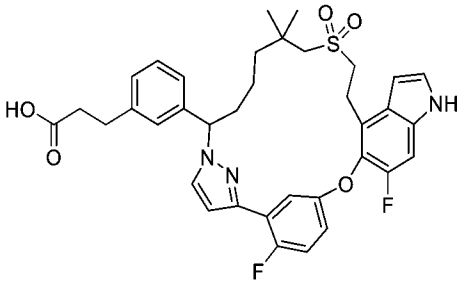
【0930】 步驟F：向步驟E之產物(275.0 mg；0.36 mmol)在乙醇(15 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(80.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌3小時。將催化劑藉由過濾通過矽藻土墊取出且用乙醇(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.25 g，粗品)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



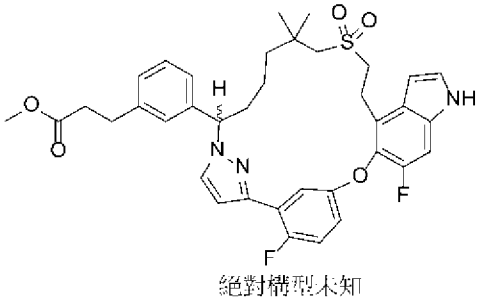
【0931】 步驟G：向步驟F產物(250.0 mg，0.33 mmol)在四氫呋喃(12 mL)及甲醇(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(2 mL，2 mmol，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後濃縮以移除有機溶劑。將殘留物溶解在3 mL水中，然後用1M鹽酸酸化至pH約4.0。然後將水溶液用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將有機溶液用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之粗標題化合物(0.22 g，粗品) MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【0932】 步驟H：向步驟G之產物(0.21 g，0.3 mmol)在20 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加三甲胺(0.15 g，1.5 mmol)。將反應在80℃下攪拌4小時，然後用1M鹽酸(5 mL)及水(30 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈白色固體之標題化合物(152.0 mg，77%)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

3-[3-[(6S)-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯之鏡像異構物1及2

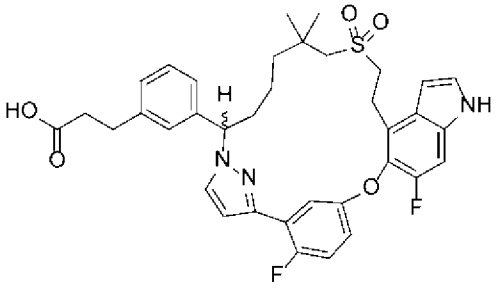


絕對構型未知

【0933】 步驟I：向步驟H產物(145 mg，0.22 mmol)在甲醇(15 mL)中之溶

液中添加硫酸(0.27 mL)。將反應在60℃下攪拌4小時，然後濃縮。將粗殘留物溶於冰水(30 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機相用碳酸氫鈉水溶液(2 x 5 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗殘留物用手性HPLC純化。條件如下：儀器：Gilson-281；管柱：AD 20*250, 10 um；移動相：己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 70:30；每次進樣之運行時間：14 min；進樣：1 mL。第一溶析物，鏡像異構物1 (56.0 mg，37%)：LCMS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。第二溶析物，鏡像異構物2 (53.0 mg，35%)：LCMS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物24A，3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1



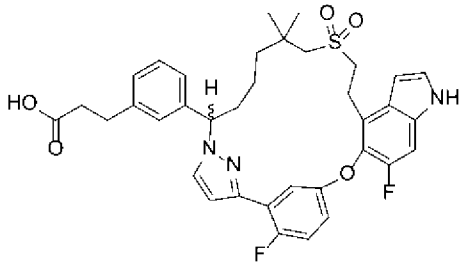
絕對構型未知

【0934】 步驟J：向步驟I中獲得之第一溶析物(50.0 mg，0.074 mmol)在四氫呋喃(6 mL)及甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加1M氫氧化鋰一水合物之溶液(0.2 mL)，將反應在室溫下攪拌3小時。將水溶液用1 M鹽酸酸化至pH約4.0。將水溶液用乙酸乙酯(60 mL)萃取。將乙酸乙酯溶液用水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(38 mg，78%)。

化合物24A：MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), , 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-

2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

化合物24B，3-[3-[22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2



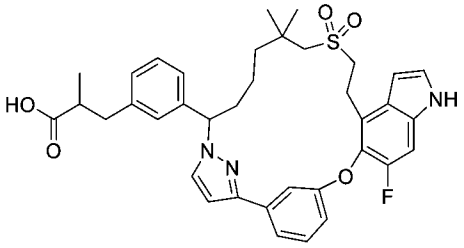
絕對構型未知

【0935】 步驟K：使用與步驟J相同之程序，使步驟I之第二溶析物產物水解，得到呈白色固體之標題化合物(37.0 mg，77%)。

化合物24B：MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.63 (dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* =10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0 , 3.2 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.87-1.83 (m,1H), 1.42-1.36 (m,1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.99 (m 1H), 0.95 (s, 3H) ppm。

【0936】 絕對立體化學未知。

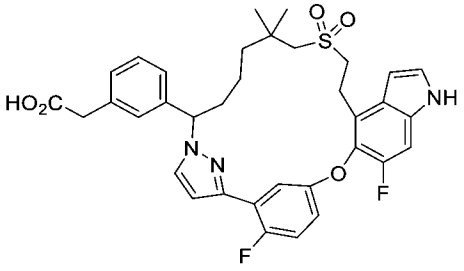
實例25. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【0937】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物54-2，10.6 g，21.1 mmol)，使用針對**實例24**描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物，**化合物25** (0.216 g，0.33 mmol)。

化合物25：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 2H), 5.36 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.97-0.93 (m, 4H) ppm。

實例26. 2-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸

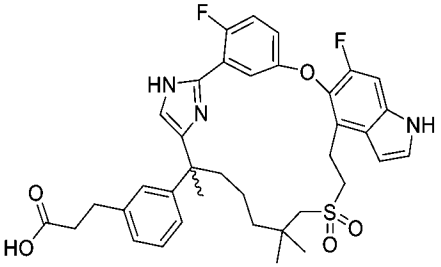


【0938】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1)更換為2-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)乙酸乙酯(中間物54-3，1.62 g，3.29 mmol)，使用針對**實例**

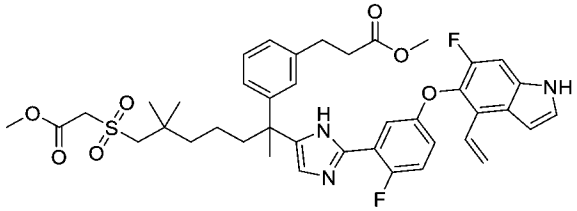
24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之**化合物26** (0.0062 g，0.010 mmol)。

化合物26：MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法：01)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (brs, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.50–3.44 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例27. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



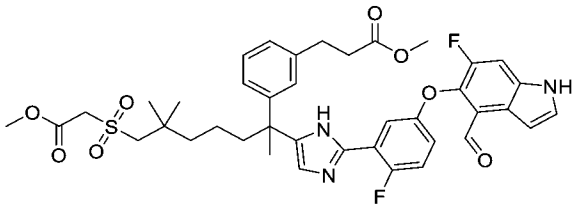
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【0939】 步驟A：向3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3，7.8 g，14.2 mmol)在二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲脒(中間物10-3，4.91 g，15.7 mmol)、碳酸氫鈉(2.39 g，28.5 mmol)。將反應在

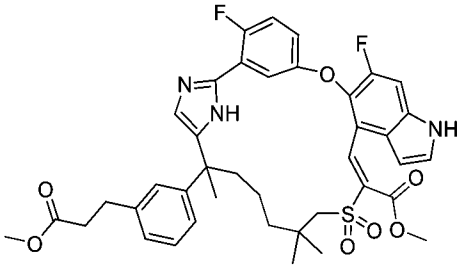
80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(250 mL)稀釋。將分離之有機層用水(2 x 250 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(8.2 g，76%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.85 min (LC-MS方法008)。

3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



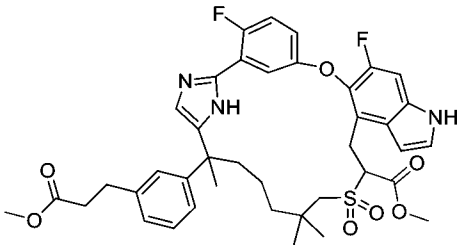
【0940】 步驟B：向3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(步驟A產物，3.00 g，3.94 mmol)在四氫呋喃(150 mL)及水(75 mL)中之攪拌溶液中添加高碘酸鈉(2.53 g，11.8 mmol)及四氧化鋨(1 g/mL在水中，30 mL，0.12 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 300 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.1 g，70%產率)。MS (ESI): 764 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.73 min (LC-MS方法008)。

(13E)-22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯



【0941】 步驟C：向3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(步驟B產物，2.1 g，2.75 mmol)在甲苯(400 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶(1.17 g，13.7 mmol)及乙酸(0.15 mL，2.75 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16小時，然後濃縮。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。將溶劑移除，且殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-60%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(980 mg，48%產率)。MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.94 min (LC-MS方法008)。

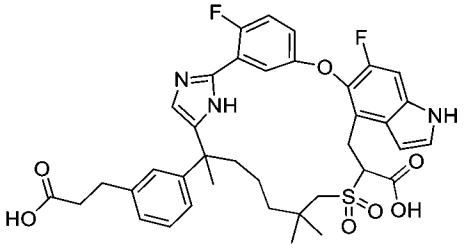
22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯



【0942】 步驟D：向(13E)-22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸甲酯(步驟C產物，980 mg，1.31 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (200 mg)。將反應在室溫下在氫氣球下攪拌16小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用四氫呋喃(50 mL)洗滌。將濾液*真空*濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(902 mg，91%產率)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.92 min (LC-MS方

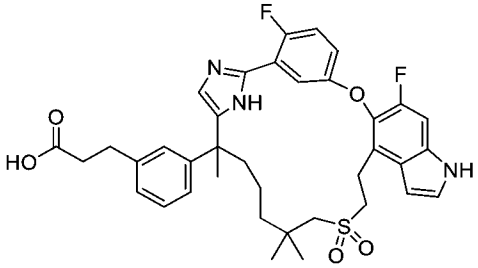
法008)。

6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0943】 步驟E：向22,28-二氟-6-[3-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸甲酯(步驟D產物，902 mg，1.21 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1 M在水中，6 mL)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1 M HCl處理至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，92%產率)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.71 min (LC-MS方法008)。

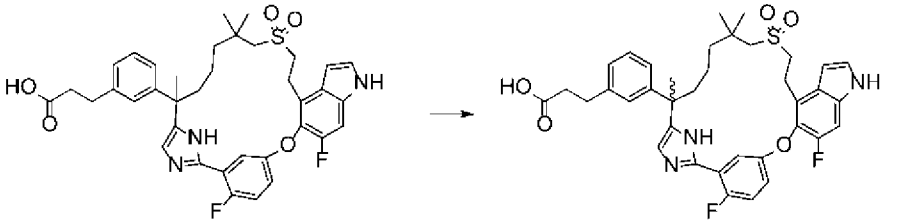
3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0944】 步驟F：向6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸(步驟

E產物，1.2 g，1.67 mmol)在DMSO (30 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(212 mg，5.0 mmol)及水(2.0 mL，66.6 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌24小時，然後冷卻至室溫，且用1 M HCl酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取，用鹽水(100 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(860 mg，產率76%)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法008)。

化合物27A及27B：*3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2*



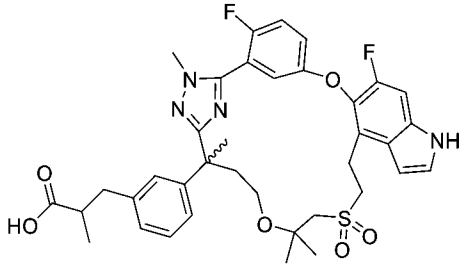
【0945】 步驟G：步驟F之外消旋粗產物(1.38 g，2.04 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL OD；樣品溶液：1.38 g溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：0.8 mL；溶析液：50:50 CO_2/乙醇，含1%氨/甲醇添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4 min。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (507.9 mg，產率：37%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (539.7 mg，產率：39%)。

化合物27A：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m,

2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 4H), 0.89-0.77 (m, 4H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.03 min (LC-MS方法01)。

化合物27B：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.32-2.24 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.895-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 4H), 0.89-0.77 (m, 4H)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.03 min (LC-MS方法01)。

實例28. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

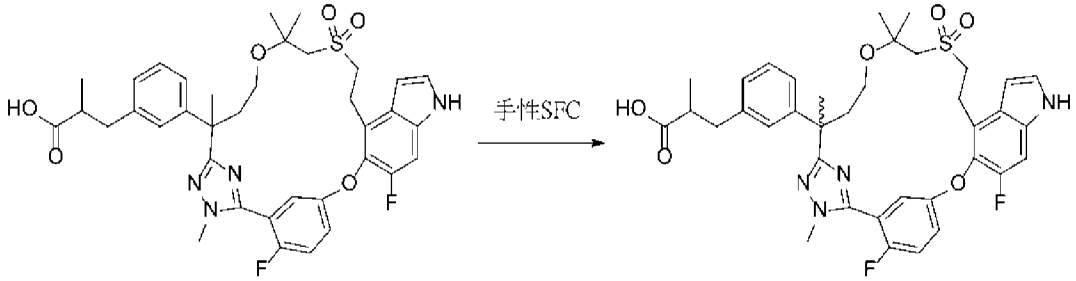


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

【0946】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼

基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物45-5)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A - G)製備呈白色固體之標題化合物(0.85 g，1.2 mmol)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：2.03 min (LC-MS方法008)。

化合物28A及28B：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之異構物1及2*



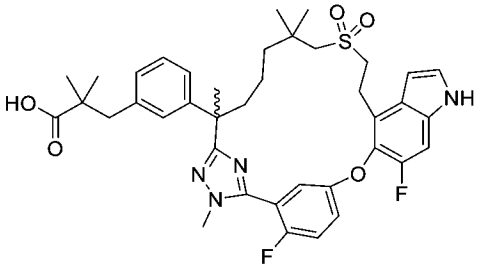
【0947】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(850 mg，1.2 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：850 mg溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：0.8 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物28A**) (302 mg，產率36%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物28B**) (271 mg，產率32%)。

化合物28A： ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.33 min (LC-

MS方法01)。手性HPLC：100%。

化合物28B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.33 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

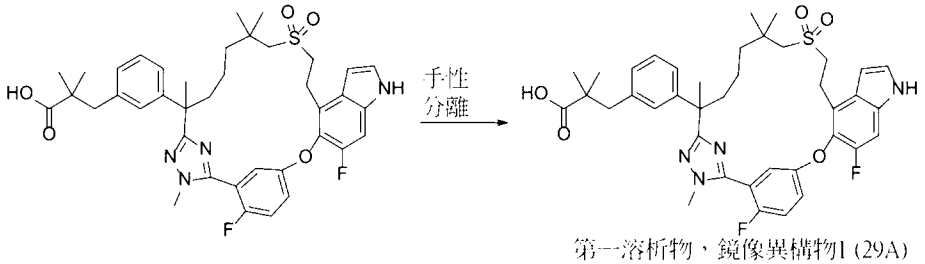
實例29. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸

【0948】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-di甲基丙酸乙酯(中間物45-4，1.8 g，3.24 mmol)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A - G)製備呈白色固體之標題化合物(0.200 g，0.28 mmol)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.95 min (LC-MS方法008)。

化合物29A及29B，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸之鏡像異構物1及2*



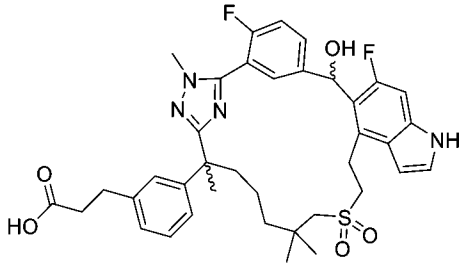
【0949】 步驟B：步驟A之外消旋產物(200 mg，0.28 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IG；樣品溶液：200 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.9 mL；移動相：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.1%三氟乙酸添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物29A**) (40.8 mg，產率20%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物29B**) (44.2 mg，22%)。

化合物29A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.50 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

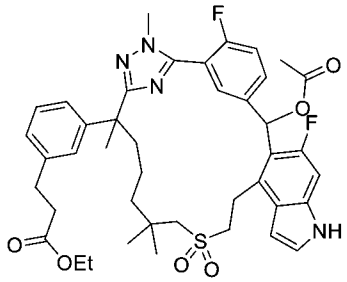
化合物29B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* =

3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 6H) ppm。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.50 min (LC-MS方法01)。手性HPLC：100%。

實例30. 3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸非鏡像異構物



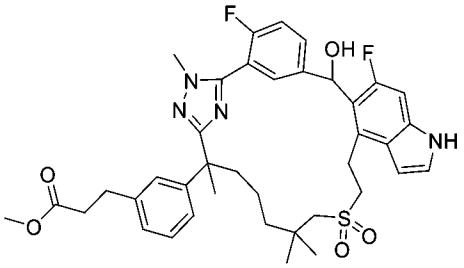
3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6-二甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015, 23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0950】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯基)甲酯氫碘酸鹽(中間物57，1.55 g，2.67 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A - D)製備呈白色固體之標題化合物(1.3 g，1.68 mmol)。MS (ESI): 775 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.51 min (LC-MS方法22)。

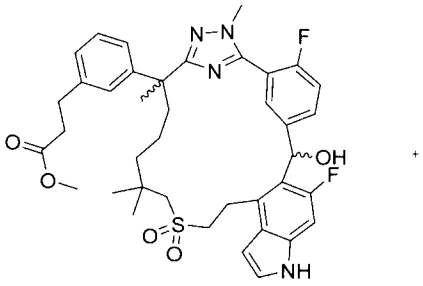
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【0951】 步驟B：向步驟A產物(1.3 g，1.68 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.464 g，3.36 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑。將殘留物用1N HCl酸化至pH約4，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之4種非鏡像異構物之混合物(標題化合物) (1.1 g，產率91.2%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，RT：1.41分鐘(LC-MS方法22)。

3-[3-(22,28-二 氟-24-羥 基-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2



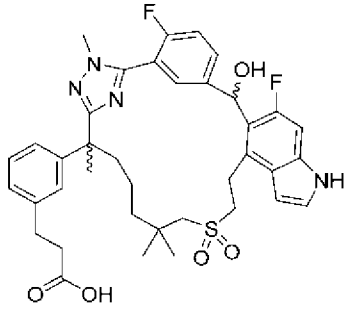
第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
相對構型未知

【0952】 步驟C：將步驟B產物之4種非鏡像異構混合物(0.60 g，0.84 mmol)藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)再次小心純化，得到均呈白色固體之第一溶析物，非鏡像異構物1 (0.3 g，產率50%)，及第二溶析物，非鏡像異構物2 (0.25 g，產率41.7%)。

3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.45 min (LC-MS方法22)。

3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.41 min (LC-MS方法22)。

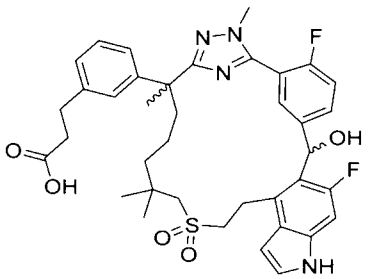
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1 (相對構形未知)



非鏡像異構物1
相對構型未知

【0953】 步驟D：將來自步驟C產物之非鏡像異構物1 (210 mg，0.29 mmol)在7.3 mL氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中)中之溶液在室溫下攪拌2小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之標題化合物(絕對構形未知) (160 mg，產率77%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.30 min (LC-MS方法22)。

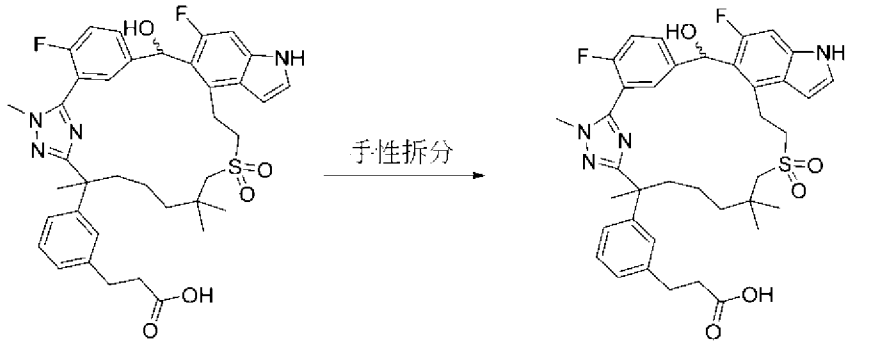
3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物2 (絕對構形未知)



非鏡像異構物2
相對構型未知

【0954】 步驟E：使用與步驟D中描述之相同之程序，使步驟C之非鏡像異構物2產物(0.22 g，0.31 mmol)水解，得到呈白色固體之標題化合物(0.14 g，86%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.27 min (LC-MS方法22)。

化合物30A及30B *3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2*



非鏡像異構物1
相對構型未知

第一溶析物，鏡像異構物1 (30A)
第二溶析物，鏡像異構物2 (30B)
絕對及相對構型
未知

【0955】 步驟F：步驟D產物之外消旋非鏡像異構物1 (160 mg，0.23 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC。管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：160 mg溶解在甲醇(28 mL)中；注入

體積：1.0 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1，係一種不純之產物。此不純之鏡像異構物1藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)進一步純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物1 (絕對及相對構形未知，38.1 mg，產率23%)。

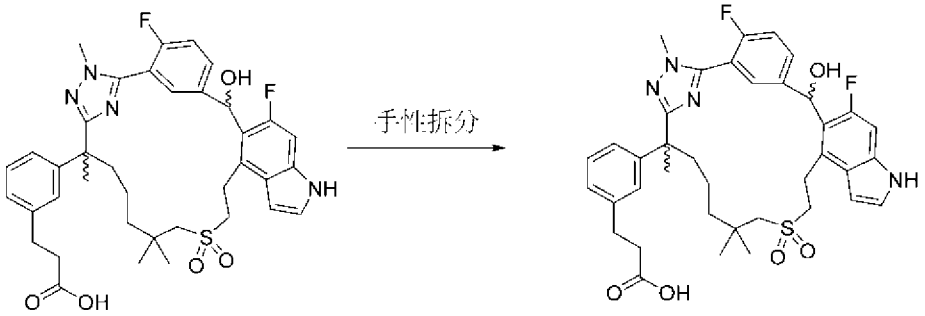
【0956】 第二溶析異構物命名為鏡像異構物2，係一種不純之產物。此不純之鏡像異構物2使用與上述相同之條件進行純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物2 (絕對及相對構形未知，25.8 mg，產率16%)。

化合物30A，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.78 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.08- 7.03 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.60 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H),3.18-3.08 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.37 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物30B，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.78 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.08- 7.03 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.45

(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.61(t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.58-1.39(m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 1H) ppm。ee%：96.58%。

化合物30C及30D：*3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物3及4*



相對構型未知

絕對及相對構型未知
第一溶析物：鏡像異構物3 (30C)
第二溶析物：鏡像異構物4 (30D)

【0957】 步驟G：步驟E產物之外消旋非鏡像異構物2 (140 mg，0.20 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD；樣品溶液：140 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：55:45 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物3，係一種不純之產物。不純之鏡像異構物3藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)進一步純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物3 (絕對及相對構形未知) (23 mg，產率16%)。

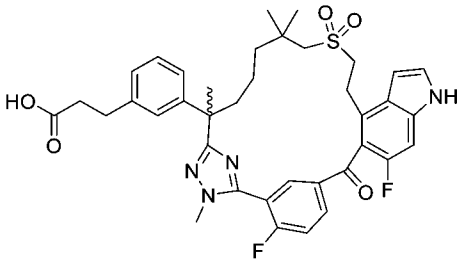
【0958】 第二溶析異構物命名為鏡像異構物4，係一種不純之產物。不純之鏡像異構物4使用與上述相同之條件進行純化，得到呈白色固體之純鏡像異構物4 (絕對及相對構形未知，27.9 mg，產率20%)。

化合物30C，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

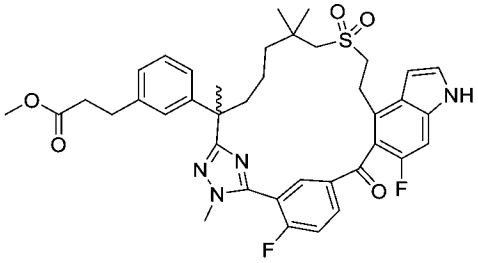
12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物3：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.21(t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.41(m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m,1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38- 2.32 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm。ee%：100%。

化合物30D，3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物4：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.75 min (LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H),7.20 (t, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-3.90 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40- 2.31 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72- 1.65 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.35-1.28 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm。ee%：98.1%。

實例31. 3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

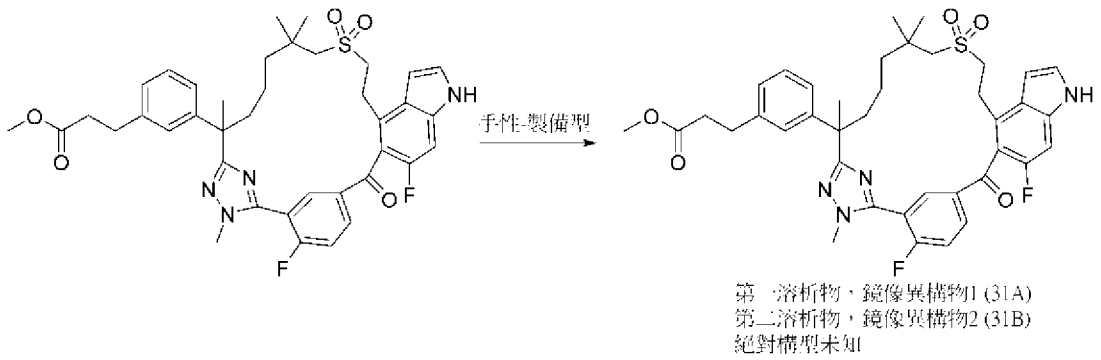


3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【0959】 步驟A：將3-[3-(22,28-二氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(實例30之步驟B產物，400 mg，0.56 mmol)在二甲亞碸(6 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(IBX) (0.467 g，1.67 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將混合物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈固體之產物3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(230 mg，產率58%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.45 min (LC-MS方法22)。

化合物31A及31B：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯之鏡像異構物1及2*



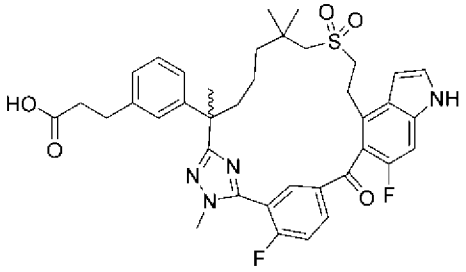
【0960】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(230 mg，0.32 mmol)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 µm IC；樣品溶液：230 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.9 mL；溶析液：45:55 二氧化碳/甲醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.3分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (**化合物31A**) (絕對構形未知) (89 mg，產率39%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (**化合物31B**) (85 mg，產率37%)，呈固體。

化合物31A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.46 min (LC-MS方法22)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.67(m, 2H), 2.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86 (m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物31B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$。RT：1.46 min (LC-MS方法22)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H),7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 2H), 2.97

(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* =12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86(m, 1H) ppm。ee%：100%。

化合物31C：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1 (絕對構形未知)*

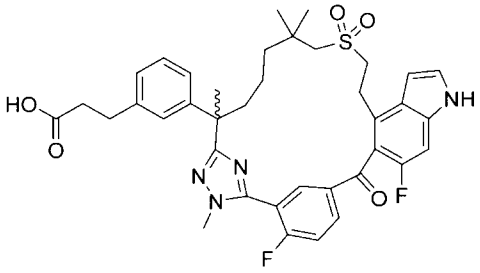


絕對構型未知

【0961】 步驟C：將步驟B化合物之非鏡像異構物1 (65 mg，0.09 mmol)在氫氧化鋰(0.2M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，2.27 mL)溶液中之攪拌溶液攪拌1小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(30.7 mg，產率：48%)。

化合物31C：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘。(LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H),7.60 (t, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 -7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.88 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53- 1.39 (m, 1H), 1.28- 1.18 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。ee%：98.1%。

化合物31D：*3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2 (絕對構形未知)*

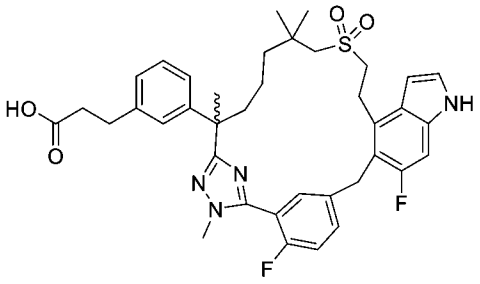


絕對構型未知

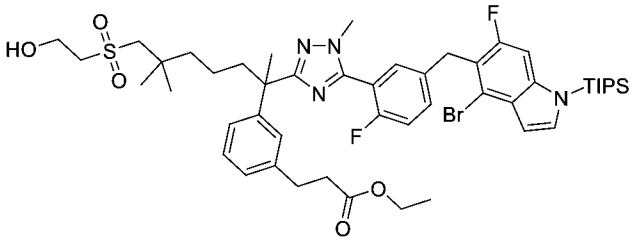
【0962】 步驟D：使用與步驟C中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(56 mg，0.08 mmol)水解，得到呈固體之標題化合物(26 mg，產率：47%)(絕對構形未知)。

化合物31D：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.81分鐘。(LC-MS方法13)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.88(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。ee%：98.1%。

實例32. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

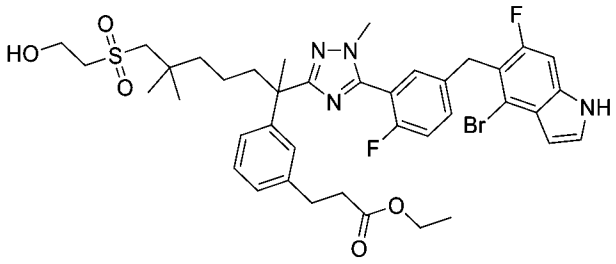


3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



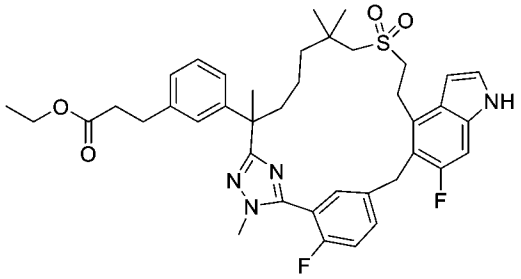
【0963】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物57-1，1.64 g，2.9 mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)，使用**實例6**中針對(2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯描述之反應程序順序(步驟A)製備呈白色固體之標題化合物(1.1 g，47%)。MS (ESI): 969, 971 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.59分鐘。(LC-MS方法09)。

3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【0964】 步驟B：在室溫下向3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-(三異丙基矽基)-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(步驟A，1.1 g，1.13 mmol)在10 mL四氫呋喃中之攪拌溶液中添加含1M四正丁基氟化銨之四氫呋喃(12 mL，12 mmol)。將混合物攪拌3小時，然後濃縮。將殘留物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，用水(50 mL)洗滌。將水層用乙酸乙酯(2 x 50 mL)反萃取，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(0.7 g，75%)。MS (ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.03分鐘。(LC-MS方法09)。

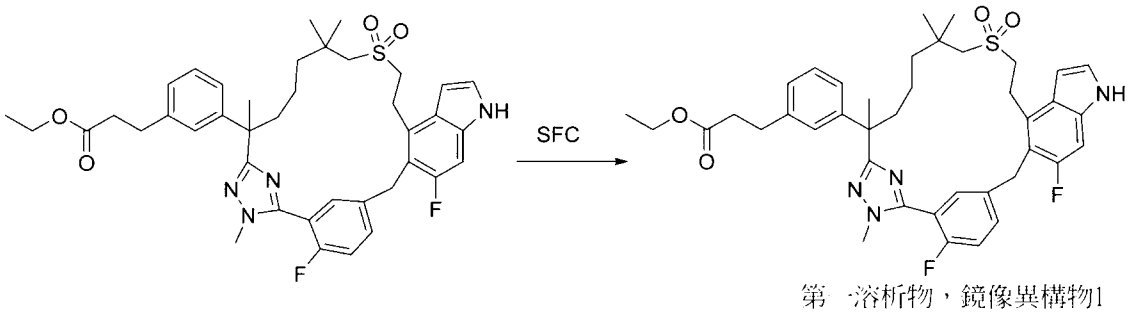
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0965】 步驟C：將(2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1*H*-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(步驟A，**實例6**)更換為3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(上述步驟B產物，1 g，1.17 mmol)，使用針對 **實例6**描述

之反應程序順序(步驟B至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(0.45 g，41%(共3個步驟))。MS (ESI):717 *m/z* $[M+H]^+$。Rt 2.64分鐘。(LC-MS方法010)。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2



第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2
絕對構型未知

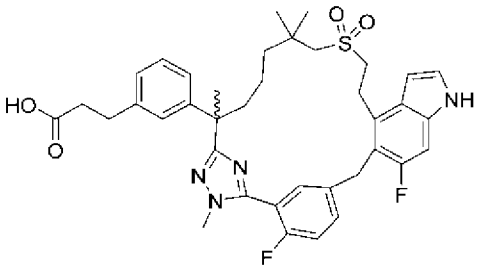
【0966】 步驟D：步驟C產物之外消旋混合物(450 mg，0.73 mmol)使用Thar SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IH；樣品溶液：450 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：1.5 mL；溶析液：65:35二氧化碳/甲醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：120 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1 (絕對構形未知) (140 mg，31%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為鏡像異構物2 (160 mg，產率35%)，呈固體。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，Rt，2.06 min。(LC-MS方法013)，ee% = 100%。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，Rt，2.06 min。

(LC-MS方法013)，ee% = 97.8%。

化合物32A，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1*

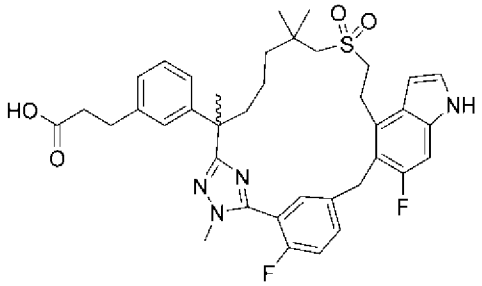


鏡像異構物1 (32A)
絕對構型未知

【0967】 步驟E：將步驟D化合物之鏡像異構物1 (140 mg，0.19 mmol)在氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中，2.27 mL)溶液中之溶液攪拌1小時。將混合物用1N鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將混合物用水(2 x 20 mL)、鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(110 mg，82%)。

化合物32A：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 1.87 minutes (LC-MS Method 013). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=15.2Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 14.4Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 7H) ppm。ee%= 98.9%。

化合物32B，*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物2*

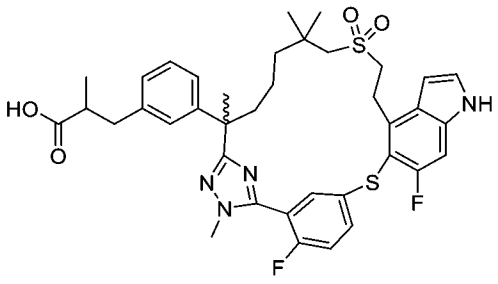


鏡像異構物2 (32B)
絕對構型未知

【0968】 步驟F：使用與步驟E中描述之相同之程序，使步驟D之非鏡像異構物2產物(160 mg，0.22 mmol)水解，得到呈固體之標題化合物(143 mg，92%)。(絕對構形未知)。

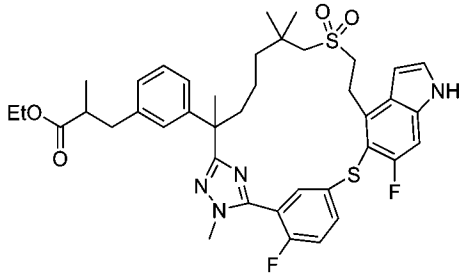
化合物32B：MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 1.87分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),), 4.12 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.43-1.38 m, 2H), 1.11-1.04 (m, 7H) ppm。ee% = 100%。

實例33. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



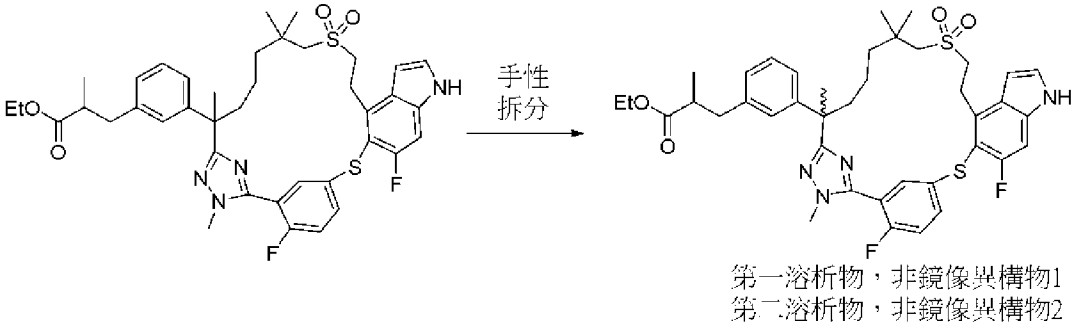
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0969】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，3.2 g，5.91mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-6，3.4 g，6.82 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A-D) 製備呈白色固體之標題化合物(1.47 g，36%，共4個步驟)。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



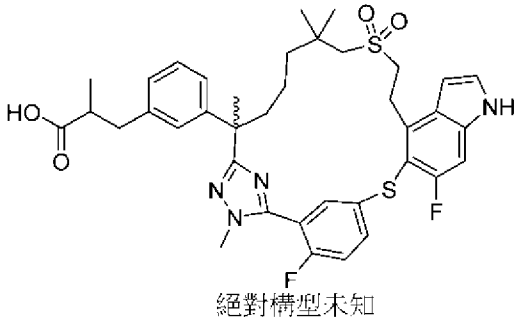
【0970】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(300 mg)使用Thar SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IG；樣品溶液：300 mg溶解在甲醇(35 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧

化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：120 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (絕對構形未知) (70 mg，23%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (93 mg，產率31%)，呈固體。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。ee% = 100%。

3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 2.11分鐘(LC-MS方法013)。ee% = 99%。

化合物33A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*

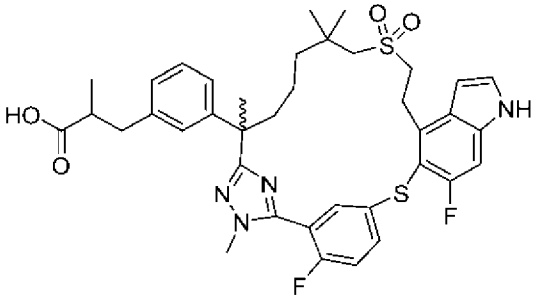


絕對構型未知

【0971】 步驟E：在室溫下將步驟B產物之非鏡像異構物1 (70 mg，93.6 μmol)用氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水 = 3:1:1中) (10 mL)處理2小時。將反應混合物用1 N氯化氫酸化至pH約4，用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物凍乾，得到呈固體之標題產物(絕對構形未知，59.7 mg，89%)。

化合物33A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$。Rt 1.93分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.78 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.42 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 3H) ppm。手性HPLC：100%

化合物33B *3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



絕對構型未知

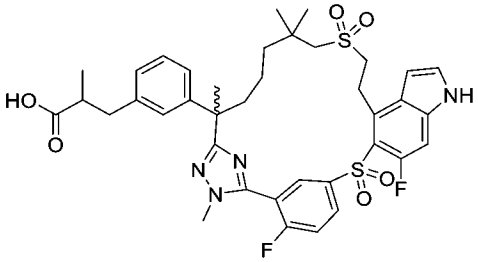
【0972】 步驟F：使用與步驟C中描述之相同之程序，使步驟B之非鏡像異構物2產物(93 mg，0.12 mmol)水解，得到呈固體之標題產物(80.5 mg，90%) (絕對構形未知)。

化合物33B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，Rt 1.93分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.42 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 3H) ppm。

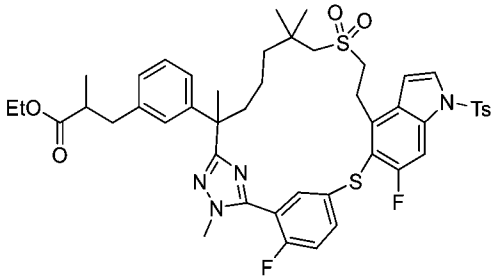
手性HPLC：100%。

實例34. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-

二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



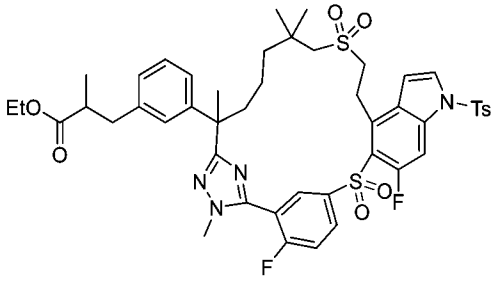
3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0973】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(**實例33**之步驟A產物，400 mg，535 μmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-咪唑(143 mg，642 μmol)及DBU (48 μL，321 μmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(3 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，含0-80%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題產物(410 mg，產率85%)。MS (ESI): 903 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：2.30分鐘(LC-MS方法013)。

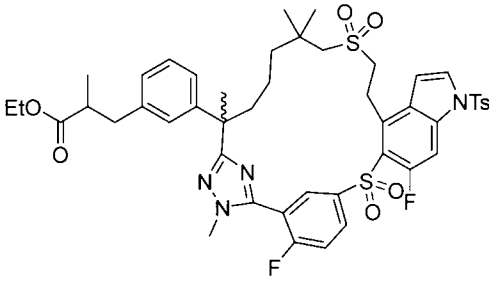
3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-

12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【0974】 步驟B：向步驟A產物(410 mg，455 μmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加間氯過氧苯甲酸(235 mg，1.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含0-70%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(360 mg，產率85%)。MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：2.32分鐘(LC-MS方法011)。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



第一溶析物，非鏡像異構物1
第二溶析物，非鏡像異構物2
相對構型未知

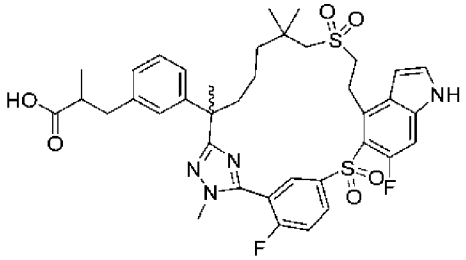
【0975】 步驟C：步驟B產物之外消旋混合物(410 mg)使用Thar SFC-80 (Waters)儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm AD；樣品溶液：410 mg溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶析液：65:35 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100

bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.6分鐘。第一溶析異構物命名為非鏡像異構物1 (絕對構形未知) (140 mg，34%)，呈白色固體。第二溶析異構物命名為非鏡像異構物2 (140 mg，產率34%)，呈固體。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1：MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$，2.19分鐘，(LC-MS方法013)。ee% = 100%。

3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物2：MS (ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$。2.19分鐘，(LC-MS Method 013)，ee%，99%。

化合物34A：*3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1*



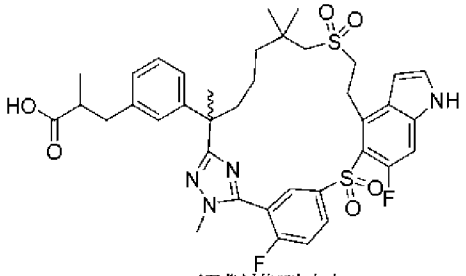
絕對構型未知

【0976】 步驟D：向步驟C產物之分離之非鏡像異構物1 (絕對構形未知，140 mg，150 μmol)在四氫呋喃(12 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中)(6 mL)。將混合物在室溫下攪拌3天，然後用1 N氯化氫酸化至pH約4，且用水(30 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-100%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(絕對構形未知，56.5

mg，產率50%)。

化合物34A：MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 1.84 minutes (LC-MS Method 013). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36 (m, 1H), 8.33 (dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H) ppm。(兩種非鏡像異構物之1:1混合物)

化合物34B *3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2*



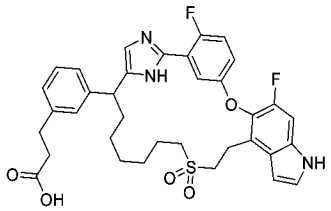
絕對構型未知

【0977】 步驟E：使用與步驟D中描述之相同之程序，使步驟C產物之分離之非鏡像異構物2 (140 mg，0.15 mmol)水解且脫保護，得到呈固體之標題化合物 (48.8 mg，43%) (絕對構形未知)。

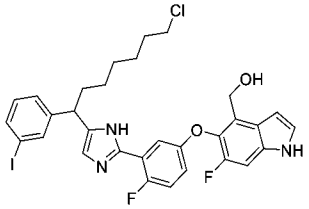
化合物34B：MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，Rt：1.84分鐘(LC-MS方法013)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36 (m, 1H), 8.33 (dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.0 Hz,

1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H) ppm。(兩種非鏡像異構物之1:1混合物)。

實例35. 3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸

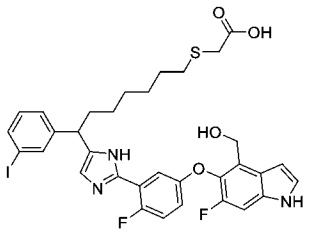


(5-(3-(5-(7-氯-1-(3-碘苯基)庚基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)甲醇



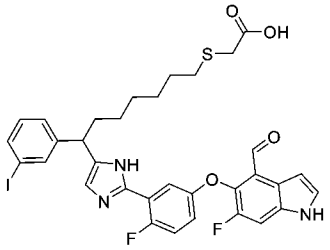
【0978】 步驟A：將步驟A中之乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17)更換為1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2，1.4 g，2.93 mmol)，且將步驟A中之2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18)替代為2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-4，1.12 g，3.51 mmol)，按照如針對**實例21**描述之程序步驟A製備標題化合物(950 mg，35%，黃色固體)。MS (ESI): 676 m/z $[M+H]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)硫基)乙酸



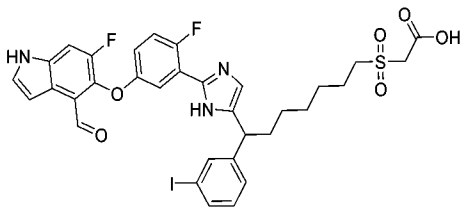
【0979】 步驟B：向2-巰基乙酸(195 mg，2.12 mmol)在甲醇(2 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加氫氧化鉀(274 mg，4.89 mmol)在甲醇(2 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後在0℃下用步驟A產物(1.1 g，1.63 mmol)在甲醇(6 mL)中之溶液處理。在添加之後，將反應混合物在60℃下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物溶解在水(80 mL)中，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆向層析法純化，得到呈黃色固體之標題化合物(920 mg，77%)。MS (ESI): 754 *m/z* $[M+Na]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)硫基)乙酸



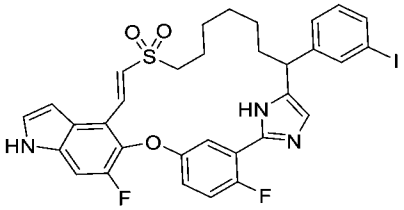
【0980】 步驟C：向步驟B產物(910 mg，1.24 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(1.08 g，12.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(625 mg，70%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$。

2-((7-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-(3-碘苯基)庚基)磺醯基)乙酸



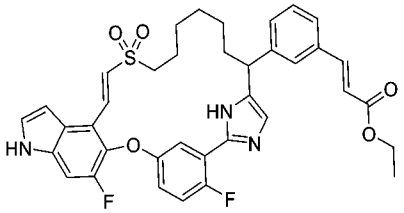
【0981】 步驟D：向步驟C產物(760 mg，1.04 mmol)在甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加700 mg四水合鉬酸銨在7 mL過氧化氫(30%在水中)中之混合物。將反應在室溫下攪拌10分鐘，然後用水稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用*飽和*亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆向層析法純化，得到呈淡白色固體之標題化合物(310 mg，39%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$。

(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物



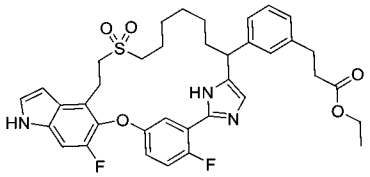
【0982】 步驟E：向哌啶(5 mL)及乙酸(0.5 mL)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加步驟D產物(220 mg，0.29 mmol)。將混合物在100℃下攪拌隔夜且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(用石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2溶析)純化，得到呈淡白色固體之標題化合物(20 mg，10%)。MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-3-[3-[(14E)-23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



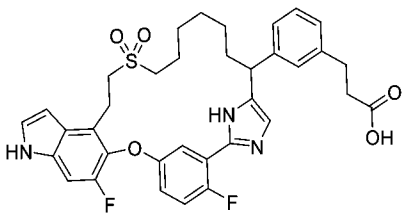
【0983】 步驟F：在氮氣氛圍下在密封管中向步驟E產物(20 mg，0.03 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(6 mg，0.06 mmol)、乙酸鈀(1 mg，0.004 mmol)、三鄰*甲苯*-膦(4 mg，0.01 mmol)及三乙胺(9 mg，0.09 mmol)。將混合物在100°C下攪拌1小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用水(4 x 20 mL)、鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(用石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(15 mg，78%)。MS (ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



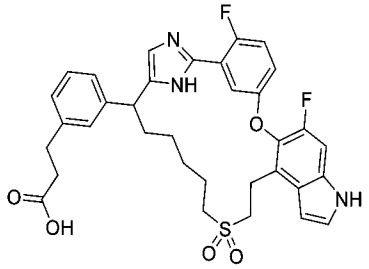
【0984】 步驟G：向步驟F產物(15 mg，0.02 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加10%活性碳載鈀(15 mg)。將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 3/2/2)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(6 mg，40%)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物35：3-[3-(23,29-二氟-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【0985】 步驟H：向步驟G產物(6 mg，0.009 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 mg，0.04 mmol)在水(0.9 mL)中之溶液。將溶液在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮以移除溶劑。將殘留物再溶解在水(1 mL)中，用1 N鹽酸酸化至pH約3。將形成之沉澱藉由過濾收集且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(2.8 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.10-6.87 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 10.0 Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.20 (m, 8H) ppm。MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$。

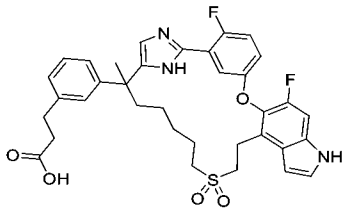
實例36. 3-[3-(22,28-二氟-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



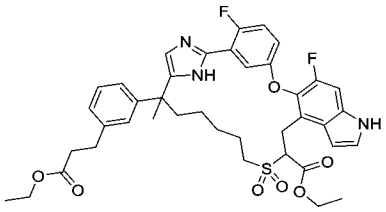
【0986】 將步驟A中之1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2)更換為1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)辛-2-酮(中間物17-3，1.0 g，2.27 mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(步驟A至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(16 mg)。MS (ESI): 634 *m/z* $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.55 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 2.94-2.75 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 4H) ppm。

實例37. 3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

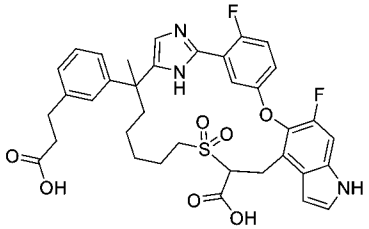


6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸乙酯



【0987】 步驟A：將**實例35**之步驟A中之1-溴-9-氯-3-(3-碘苯基)壬-2-酮(中間物17-2)替代為1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4，2.4 g，4.72 mmol)，且將**實例35**之步驟B中之2-巰基乙酸及甲醇/甲醇鈉替代為2-巰基乙酸乙酯(132 mg，1.1 mmol)及乙醇(20 mL)/乙醇鈉(172 mg，2.5 mmol)，按照針對實例35描述之反應程序順序(步驟A至步驟G)製備呈黃色油狀物之標題化合物(65 mg)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法012)。

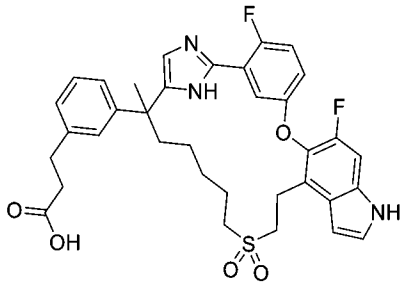
6-[3-(2-羧基乙基)苯基]-22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-13-甲酸



【0988】 步驟B：向產物(65 mg，0.07 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(15.5 mg，在2 mL水中)。將反應在室溫下攪拌16

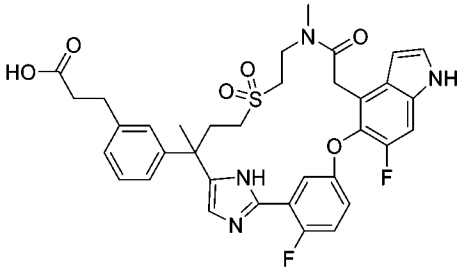
小時。將混合物用1 M鹽酸酸化至pH約4，然後用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(60 mg，89%)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法012)。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



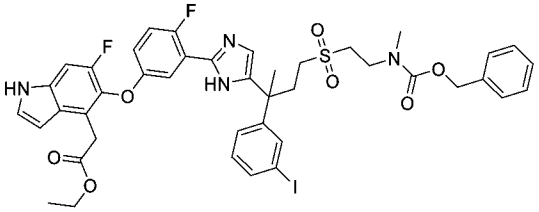
【0989】 步驟C：向步驟H產物(60 mg，0.06 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(8.3 mg，0.19 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌40小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(17.2 mg，40%)。MS (ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法012)。

實例38. 3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



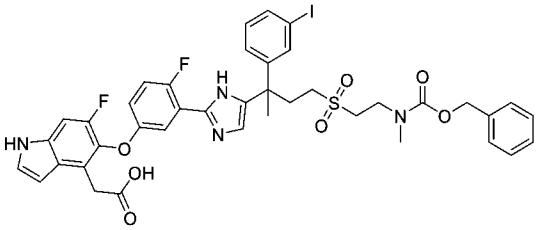
2-(5-(3-(5-(4-((2-(((芐氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-

基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯



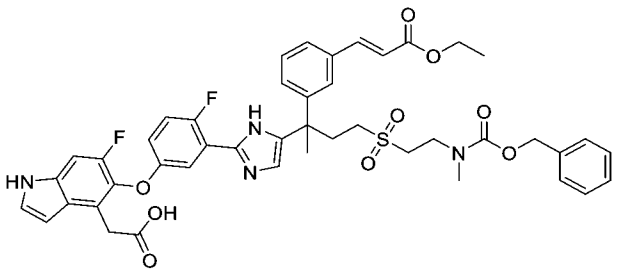
【0990】 步驟A：將步驟A中之乙酸8-溴-6-(3-碘苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛酯(中間物17)更換為(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯(中間物17-5，0.86 g，1.455 mmol)，且將步驟A中之2-(((5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物18)更換為2-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸乙酯(中間物78，0.65 g，1.746 mmol)，按照針對實例21描述之程序步驟A製備標題化合物(1.0 g，75%，淡黃色油狀物)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



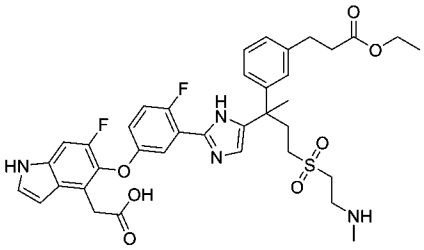
【0991】 步驟B：向步驟A產物(1.0 g，1.21 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(9/3/1，13 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.254 g，6.04 mmol)。將溶液在室溫下攪拌隔夜，用1 N鹽酸酸化至pH約3-4，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(0.967 g，90%)。MS (ESI): 883 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-2-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



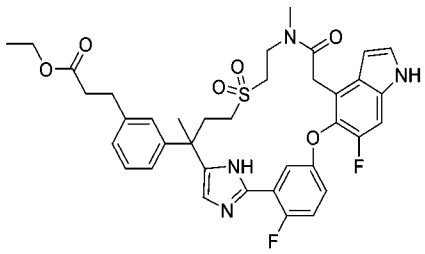
【0992】 步驟C：向步驟B產物(0.328 g，0.057 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加三(鄰甲苯基)膦(0.0083 g，0.2 mmol)、乙酸鈀(II)(0.0226 g，0.1 mmol)、三乙胺(0.293 mL，5 mmol)。在用氮氣沖洗10分鐘之後，添加丙烯酸乙酯(0.074 g，2 mmol)。將反應混合物在微波下在120℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，將混合物在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 25 mL)合併，用飽和氯化鋰(3 x 15 mL)、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(0.394 g，81%)。MS (ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$。

2-(5-(3-(5-(2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙酸



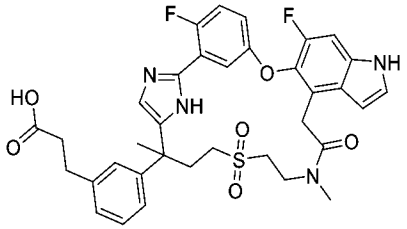
【0993】 步驟D：向步驟C產物(0.198 g，0.232 mmol)在乙酸乙酯(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(5%，0.257 g)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌隔夜，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物(0.164 g，98%)。MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$。

3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【0994】 步驟E：向步驟D產物(0.164 g，0.227 mmol)在四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺(21 mL/7 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.0117 g，0.061 mmol)及1-羥基苯并三唑(0.0082 g，0.061 g)。然後將懸浮液在室溫下攪拌隔夜，然後用水(50 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用氯化鋰水溶液(30 mL)、碳酸氫鈉溶液(30 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.076 g，48%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$。

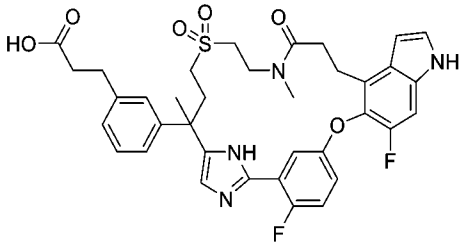
化合物38：3-[3-(22,28-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-24-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



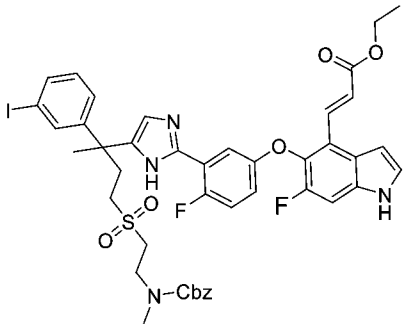
【0995】 步驟F：向步驟E產物(0.076 g，0.108 mmol)在四氫呋喃/甲醇(1:1，6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1 M在水中，2 mL)。將混合物在室溫下攪拌兩小時，然後用水(20 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.057 g，78%)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.63分鐘(LC-MS方法011)。

實例39. 3-[3-(23,29-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-

3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸

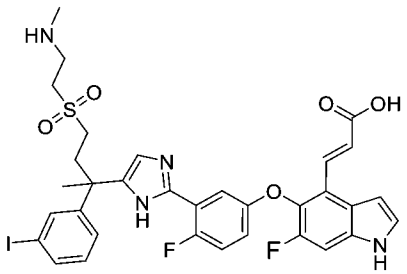


(E)-3-(5-(3-(5-(4-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)-2-(3-碘苯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯



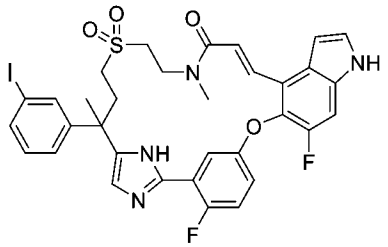
【0996】 步驟A，向(2-((5-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-4-側氧基戊基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸苄酯(中間物17-5，1.1 g，1.862 mmol)及(*E*)-3-(5-(3-胺基甲醯基-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)丙烯酸乙酯(中間物80B，733 mg，2.047 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(815 mg，9.702 mmol)。將反應混合物在氮氣下在60°C下攪拌18小時，然後用水(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 =10:1至2:1)純化，得到標題化合物(1.1 g，55%)。MS (ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$。

(E)-3-(6-氟-5-(4-氟-3-(5-(2-(3-碘苯基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丁-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)丙烯酸



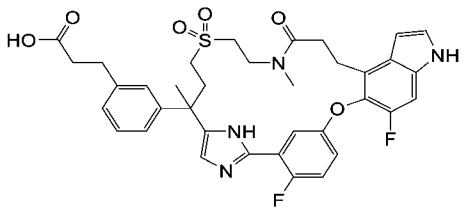
【0997】 步驟B：向步驟A產物(1.1 g，1.192 mmol)在四氫呋喃/甲醇(4/1，20 mL)中之攪拌溶液中添加20 M氫氧化鈉(1.0 mL)。將反應混合物在氮氣下在60°C下攪拌18小時，然後冷卻至室溫，且用濃鹽酸酸化至pH約2。將混合物濃縮。殘留物藉由逆相層析法(乙腈/水＝0至20%)純化，得到標題化合物(100 mg，11%)。MS (ESI): 761 *m/z* $[M+H]^+$。

(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-6,12-二甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-13-酮



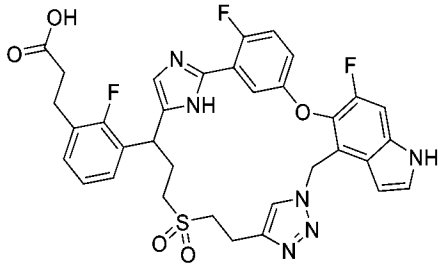
【0998】 步驟C：向步驟B產物(100 mg，0.132 mmol)在四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺(3/1，5 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(76 mg，0.395 mmol)及1-羥基苄基三唑(53 mg，0.395 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，然後用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠急速層析法(石油醚:乙酸乙酯＝10:0至1:1)純化，得到標題化合物(34 mg，34%)。MS (ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法015)。

化合物39：3-[3-(23,29-二氟-6,12-二甲基-9,9,13-三側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,12,20,31-四氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



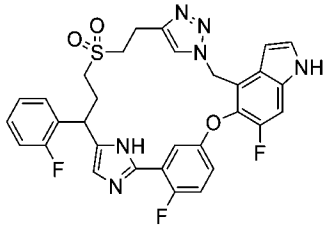
【0999】 步驟D：將(14E)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物(實例35之步驟E產物)更換為此實例之步驟C產物(34 mg，0.046 mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(從步驟F至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(2.1 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘(LC-MS方法016)。

實例40. 3-[3-(24,30-二氟-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)-2-氟-苯基]丙酸

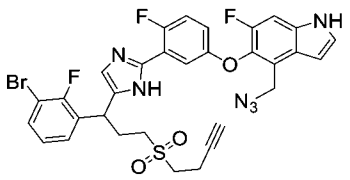


及

實例41. 24,30-二氟-6-(2-氟苯基)-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物

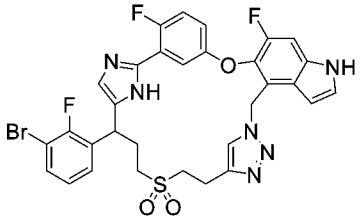


4-(疊氮基甲基)-5-(3-(5-(1-(3-溴-2-氟苯基)-3-(丁-3-炔-1-基磺醯基)丙基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚



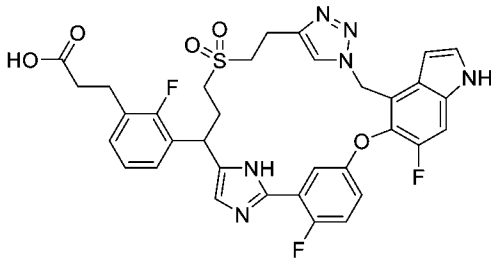
【1000】 步驟A：向1-溴-3-(3-溴-2-氟苯基)-5-(丁-3-炔-1-基磺醯基)戊-2-酮(中間物17-6，100 mg，0.22 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加5-((4-(疊氮基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物10-5，75.4 mg，0.22 mmol)及碳酸氫鈉(18.5 mg，0.04 mmol)。將混合物在80℃下加熱2小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠層析法(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(77 mg，50%)。MS (ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法017)。

6-(3-溴-2-氟-苯基)-24,30-二氟-26-氧雜-9λ6-硫雜- 3,13,14,15,21,33 -六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物

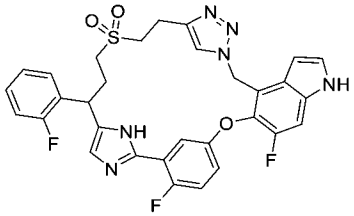


【1001】 步驟B：向步驟A產物(330 mg，0.47 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加四(乙腈)銅(I)四氟硼酸鹽(15 mg，0.047 mmol)及N,N,N-三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺(25 mg，0.047 mmol)。將混合物在40℃下攪拌16小時。在移除溶劑之後，殘留物藉由自動急速層析法(含0-5%甲醇之二氯甲烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(140 mg，42%)。MS (ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物40：3-[3-(24,30-二氟-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,13,14,15,21,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)-2-氟-苯基]丙酸



化合物41：24,30-二氟-6-(2-氟苯基)-26-氧雜-9λ6-硫雜- 3,13,14,15,21,33-六氮雜 己 環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三 十 三 碳-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



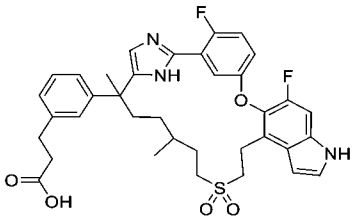
【1002】 步驟C：將(14*E*)-23,29-二氟-6-(3-碘苯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯13,13-二氧化物(實例35之步驟E產物)更換為此實例之步驟B產物(77 mg，0.11 mmol) mmol)，使用針對實例35描述之反應順序(從步驟F至步驟H)製備呈白色固體之標題化合物。將混合物藉由製備型HPLC(添加劑：碳酸氫銨)進一步分離，得到第一溶析物為40 (21 mg)，且得到第二溶析物為41 (3.2 mg)，均呈白色固體。

化合物40 MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘(LC-MS方法007)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (t, *J* =7.6 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.99-5.80 (m, 2H) , 4.41-4.37 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.19-3.12(m, 2 H), 2.98-2.92(m, 3 H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H) ppm。

化合物41：MS (ESI): 619 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘(LC-MS方法007)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.4

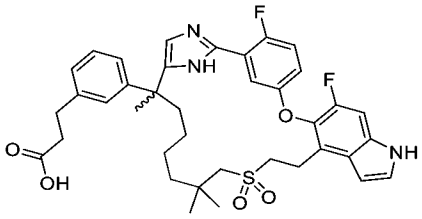
Hz, 1H), 7.31-7.03 (m, 7H), 6.96 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 6.01-5.79 (m, 2H), 4.41-4.37(m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.98-2.96(m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H) ppm。

實例42. 3-[3-(22,28-二氟-6,9-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



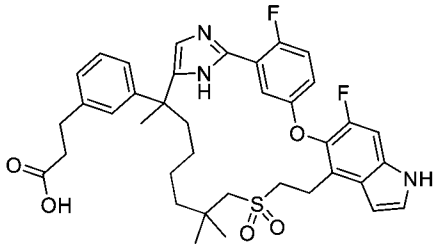
【1003】 將步驟A中之1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4，2.4 g，4.72 mmol)更換為2-((8-氯-6-(3-碘苯基)-3,6-二甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物17-7，780 mg，1.4 mmol)，使用針對實例37描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(30 mg)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法018)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.40 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.84 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.33-1.31 (m, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H) ppm。

實例43. 3-[3-(23,29-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-3,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1 (化合物43A)及2 (化合物43B)



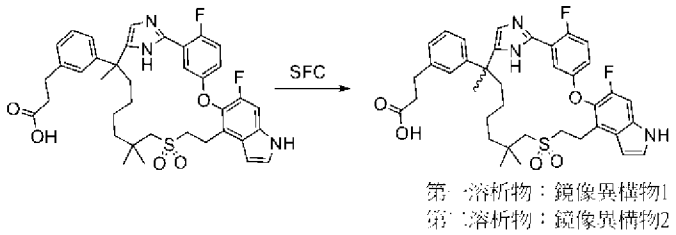
3-[3-(23,29-二 氟-6,11,11-三 甲 基-13,13-二 側 氧 基-25-氧 雜-13λ6-硫 雜-3,20,31-

三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1004】 步驟A：將1-溴-8-氯-3-(3-碘苯基)-3-甲基-辛-2-酮(中間物17-4)更換為3-(3-(1-溴-9-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,8,8-三甲基-2-側氧基壬-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物17-8，2.9 g，5.16 mmol)，使用針對實例37描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(306 mg)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法012)。

3-[3-(23,29-二 氟-6,11,11-三 甲 基-13,13-二 側 氧 基-25-氧 雜-13λ6-硫 雜-3,20,31-三 氮 雜 戊 環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三 十 一 碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



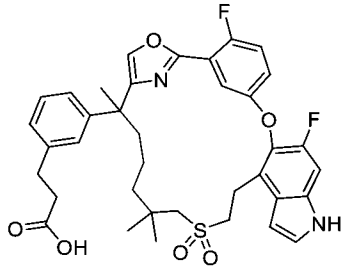
【1005】 步驟B：步驟A產物之外消旋混合物(306 mg，0.44 mmol)使用SFC-80儀器(Thar, Waters)進行手性SFC分離；管柱：SSWHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨)＝30/70；流率：80 g/min；背

壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.8分鐘；樣品溶液：5.3 g溶解在200 ml甲醇中；注入體積：1 mL。獲得呈白色固體之第一溶析異構物(99.9 mg，33%)，命名為化合物43A；獲得亦呈白色固體之第二溶析異構物(84.5 mg，28%)，命名為化合物43B。

化合物43A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 1H)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法012) ppm。

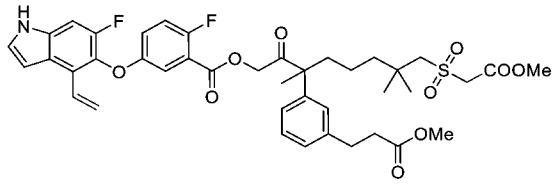
化合物43B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 1H) ppm。690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法012) ppm。

實例44. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



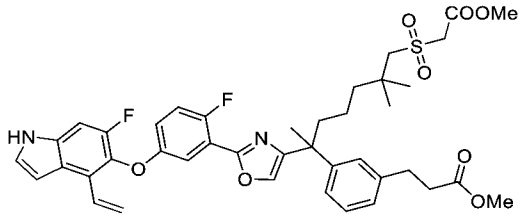
2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸8-((2-甲氧基-2-側氧基乙

基)磺醯基)-3-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛酯



【1006】 步驟A：向3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3，1.8 g，3.29 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84-1，1.04 g，3.29 mmol)及碳酸氫鈉(690 mg，8.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後倒入水(50 mL)中。將混合物用乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由管柱層析法在矽膠上(二氯甲烷/乙酸乙酯 = 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.8 g，70.0%)。MS (ESI): 782 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘(LC-MS方法011)，純度(214 nm) >99%。

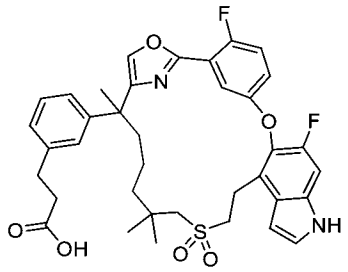
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噁唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1007】 步驟B：向步驟A產物(2 g，2.56 mmol)在乙酸(15 mL)中之溶液中添加乙酸銨(3.94 g，51.2 mmol)。將混合物在115℃下加熱12小時，然後將溶劑移除。將殘留物懸浮在水(40 mL)中，然後用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由管柱層析法在矽膠上(含25%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.58 g，30%)。MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.35分鐘(LC-MS方法011)，純度(214 nm) 99%。

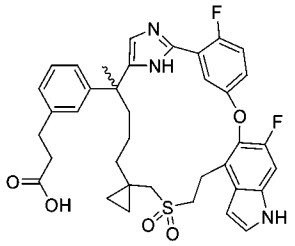
化合物44：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-

12λ6-硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

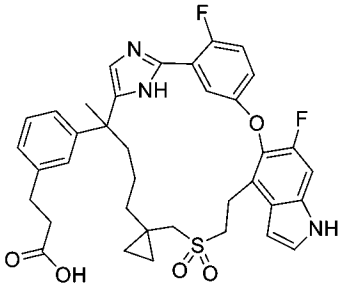


【1008】 步驟C：將步驟B中之3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-5,5-二氟-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(實例**2**之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噁唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(此實例中之步驟B產物，0.6 g，0.787 mmol)，使用針對實例**2**描述之反應順序(步驟B至步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(14.2 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘，純度：96% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.30-2.16 (m, 5H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 8H) ppm。

實例45. 3-[3-(22,28-二氟-6-甲基 -12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20] 三 十 碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1 (化合物45B)及2 (化合物45A)

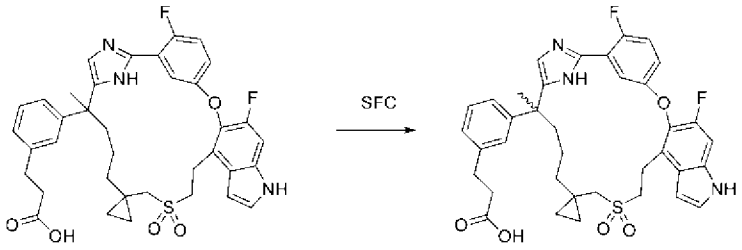


3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三氮雜戊環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸



【1009】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為3-(3-(1-溴-6-(1-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)甲基)環丙基)-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物17-8，3.6 g，6.6 mmol)，使用針對實例**27**描述之反應順序(步驟A至步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(0.27 g)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69m (m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H), 1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。

3-[3-(22,28-二氟-6-甲基-12,12-二側氧基-螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30 -三氮雜戊環[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,1'-環丙烷]-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



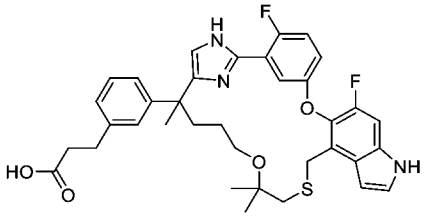
【1010】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(0.33 g，0.45 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm IC；樣品溶液：0.33 g溶解在甲醇(25 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：55:45 CO_2/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nM；循環時間：3.5分鐘。第一溶析異構物命名為鏡像異構物1，化合物45B (98 mg，33%)，且第二溶析異構物命名為鏡像異構物2，化合物45A (100 mg，33%)。

化合物45B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69 (m,1H), 1.53 (s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H), 1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。手性純度：>99% (手性分析方法：管柱：Cellulose-SC 4.6*100mm 5um；移動相：甲醇(0.2%甲醇氨)；柱溫：40°C；流率：4.0 mL/min；波長：214nm & 359nm；儀器：SHIMADZU；注入體積：8 uL。

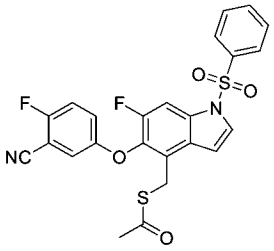
化合物45A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.69 (m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35 (m, 1H),

1.17-1.14 (m,1H), 0.89-0.83 (m,1H), 0.71-0.68 (m,1H), 0.28-0.22 (m, 2H), -0.23-0.27 (m, 1H) ppm。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法019)。手性純度：>99%。

實例46. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

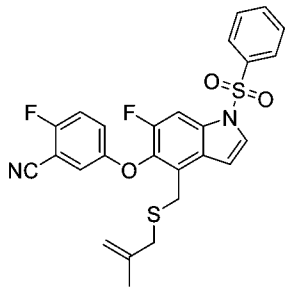


硫代乙酸S-((5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲基)酯



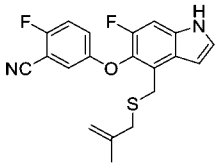
【1011】 步驟A：向5-((4-(溴甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲腈(中間物13，5 g，9.93 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(5.67 g，49.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈固體之標題化合物(3.55 g，70%)。MS (ESI): 521 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.3分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法011)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



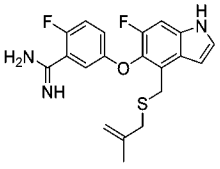
【1012】 步驟B：向步驟A產物(0.67 g，1.34 mmol)及3-氯-2-甲基-丙-1-烯(0.158 g，1.75 mmol)在甲醇(50 mL)及四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(5.4 M在甲醇中，0.381 mL，2.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(2.2 g，61%)。MS (ESI): 533 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.9分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法020)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈



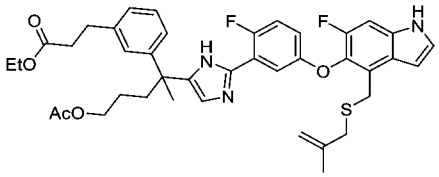
【1013】 步驟C：將步驟B產物(2.2 g，4.31 mmol)在四丁基氟化銨(1 M在四氫呋喃中) (43 mL)中之攪拌溶液在室溫下攪拌3小時，然後用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.25 g，78%)。MS (ESI): 393 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.2分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法021)。

2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲脒



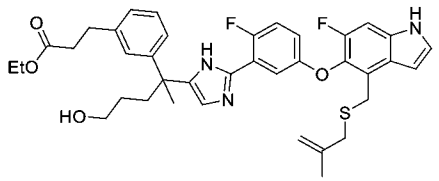
【1014】 步驟D：向步驟C產物(1.25 g，3.37 mmol)在四氫呋喃(31 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1 M在四氫呋喃中，31 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(5 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用0-10%甲醇(含10% 7M氨之甲醇)/二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.85 g，65%)。MS (ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法021)。

3-(3-(5-乙醯氧基-2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1015】 步驟E：向步驟D產物(0.63 g，1.47 mmol)及3-(3-(6-乙醯氧基-1-溴-3-甲基-2-側氧基己-3-基)苯基)丙酸乙酯(中間物17-10，0.6 g，1.55 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.33 g，3.96 mmol)。將混合物在75°C下攪拌隔夜，然後用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.6 g，54%)。MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法011)。

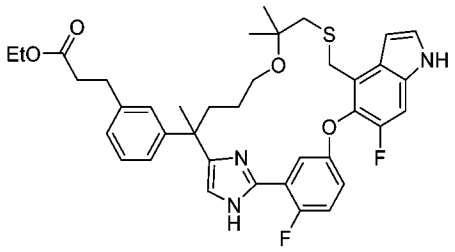
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-(((2-甲基烯丙基)硫基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-5-羥基戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1016】 步驟F：向步驟E產物(0.6 g，0.84 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌

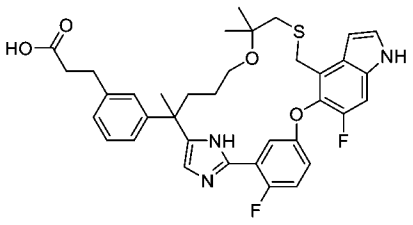
溶液中添加碳酸鉀(0.23 g，1.68 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水(3 x 40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(480 mg，87%)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法011)。

3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1017】 步驟G：向步驟F產物(480 mg，0.72 mmol)在乾燥二氯甲烷(48 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(613 mg，5.19 mmol)及對甲苯磺酸(346 mg，1.82 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後過濾。將濾液用乙酸乙酯(90 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(3 x 20 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(23 mg，5%)。MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$。

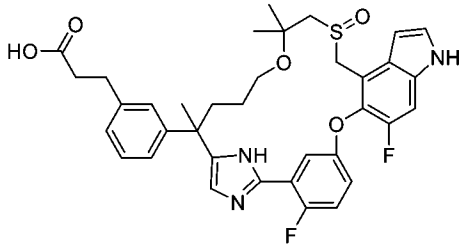
化合物46：3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1018】 步驟H：向步驟G產物(23 mg，0.034 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(3

mL/1 mL/1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(14.6 mg，0.34 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物(9 mg，40%)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.51 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.99 - 6.97 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.12 -3.04 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.85 -2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20 - 1.88 (m, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 1H) ppm。

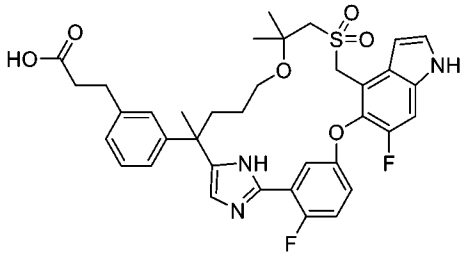
實例47. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13-側氧基-10,24-二氧雜-13λ4-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



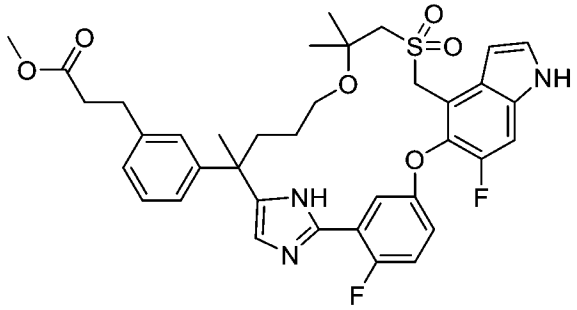
【1019】 向3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸(實例46) (5.6 mg)在甲醇(1 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加0.1 mL四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(30%在水中，1 mL)中之儲備溶液。將反應化合物在0°C下攪拌15分鐘，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 10 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(2 mg，35%)。MS (ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.57 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.29-

7.21(m,3H),7.19-6.87 (m, 5H), 6.70 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.47(m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.76-2.72 (m, 3H), 2.21-1.73 (m, 2H), 1.52-1.45(m, 4H), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.14-0.98 (m, 1H) ppm。

實例48. 3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



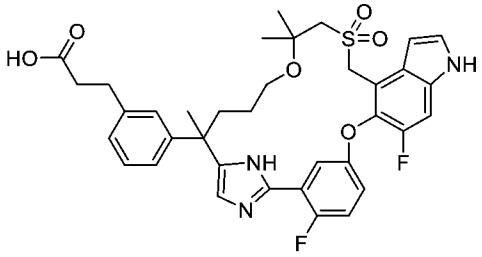
3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯



【1020】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-10,24-二氧雜-13-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯(實例46之步驟G產物)(22 mg)在甲醇(2.2 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加0.22 mL四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(30%在水中，1 mL)中之儲備溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水(3 x 10 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠急速管柱層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(23 mg，99%)。MS

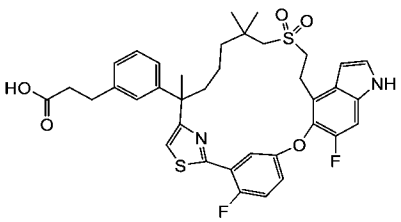
(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$。

化合物48：3-[3-(22,28-二氟-6,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



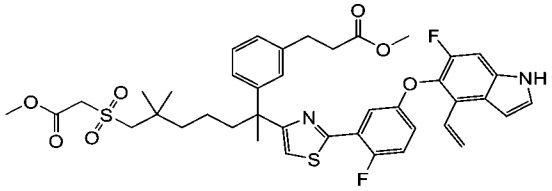
【1021】 步驟B：向步驟A產物(23 mg，0.033 mmol)在四氫呋喃/水/甲醇(3 mL/1 mL/1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(14 mg，0.33 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(1.4 mg，產率：16%)。MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.52 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),7.18 (d, *J* =11.2 Hz,1H), 7.13- 7.09 (m, 2H), 6.98-6.85(m, 5H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 2H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17-1.71 (m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.10-0.99 (m, 1H) ppm。

實例49. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



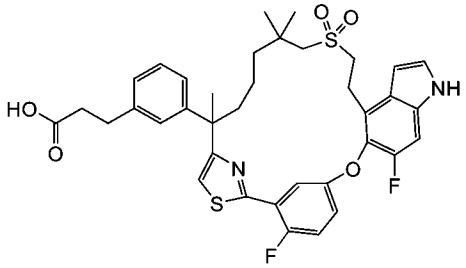
3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)噻唑-4-基)-7-

((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1022】 步驟A：向3-[3-[1-(2-溴乙醯基)-6-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)磺醯基-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(中間物8-3，3.4 g，6.21 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12，2.05 g，6.21 mmol)。將反應在80°C下加熱12小時，然後冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(4.25 g，88%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.44分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法021)。

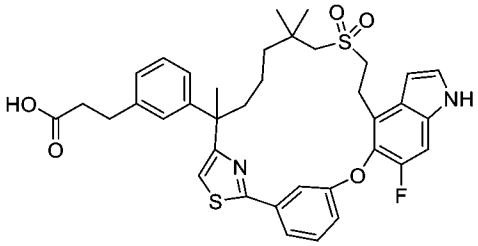
化合物49：3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1023】 步驟B：將3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(實例27之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)噻唑-4-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(此實例之步驟A產物，3.5 g，4.49 mmol)，使用針對實例

27描述之反應順序(步驟B至步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(11 mg)。MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.17-6.94 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 3.43-3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.88-2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.55-2.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

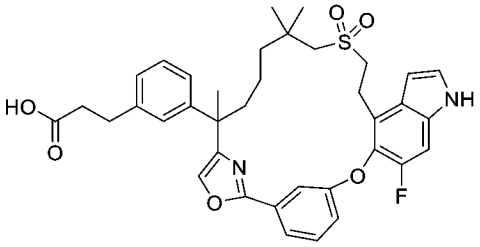
實例50. 3-[3-(22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-3,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1024】 將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12)更換為3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12-2，1.70 g，5.44 mmol)，按照針對實例49描述之反應順序(步驟A至步驟B)製備呈淺黃色固體之標題化合物(41 mg)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (m, 3H)。

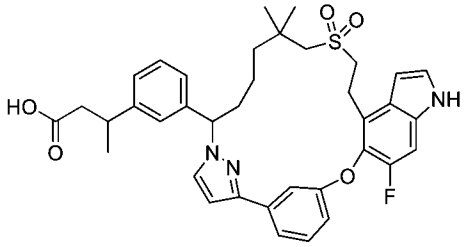
實例51. 3-[3-(22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

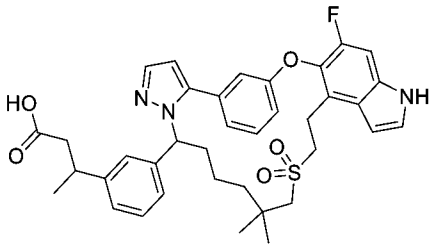


【1025】 將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84-1)更換為3-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯甲酸(中間物84，4 g，13.5 mmol)，按照針對實例44描述之反應順序(步驟A至步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(32 mg)。MS (ESI): 659 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.23分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.44-1.25 (m, 2H), 1.21-1.01 (m, 8H) ppm。

實例52. 3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丁酸



實例53. 3-[3-(23-氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丁酸



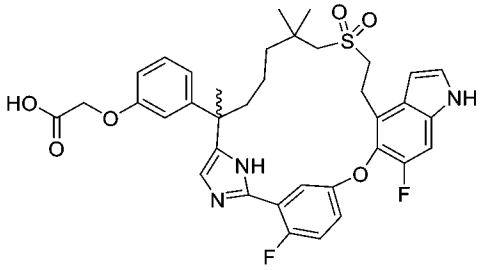
【1026】 將步驟A中之3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-6-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丁酸甲酯(中間物54-4，3.0 g，6.34 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物(130 mg)。此混合物不可藉由急速層析法分離，且藉由製備型HPLC進一步純化，得到第一溶析物，化合物52 (38 mg，31%)及第二溶析物，化合物53 (5.4 mg，4%)，兩者均呈白色固體。

化合物52：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.25分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 5.35 (dd, J_1=2.8 Hz, J_2 =12.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 3H), 1.19-1.05(m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.06-0.93 (m, 1H), 0.97 (s, 3H) ppm。

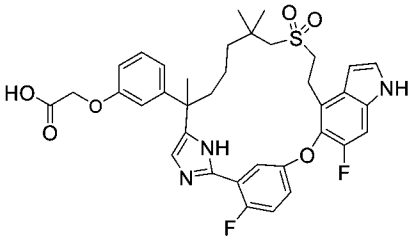
化合物53：MS (ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘，純度：96% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.36 (dd, J_1 =3.6 Hz, J_2=11.2 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.92 (q, *J* = 14 Hz, 2H), 2.53-2.41 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.16

(s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 2H) ppm。

實例54. 2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸之鏡像異構物1 (化合物54B)及2 (化合物54A)

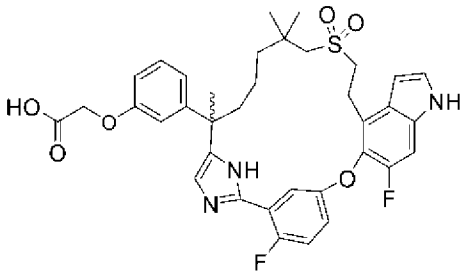


2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸



【1027】 步驟A：將步驟A中之3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為2-((8-溴-6-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸甲酯(中間物17-11，1.05 g，1.91 mmol)，使用針對實例27描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(外消旋，115 mg)。MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.75分鐘，純度：80% (254 nm) (LC-MS方法022)。

2-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯氧基]乙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

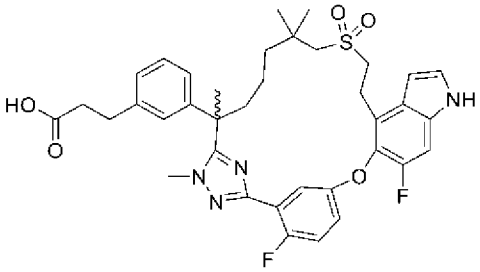
【1028】 步驟B：步驟A之外消旋粗產物(0.14 g，0.21 mmol)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm SSWHELK；樣品溶液：0.14 g溶解在甲醇(8 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：50:50 二氧化碳/乙醇，含0.5%甲基乙胺添加劑；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物54B (40 mg，28%)，且第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物54A (40 mg，28%)。

化合物54A：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 6H), 6.72-6.71 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H) ppm。

化合物54B：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 6H), 6.71-6.72 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.51-6.52 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79-0.70 (m, 1H) ppm。

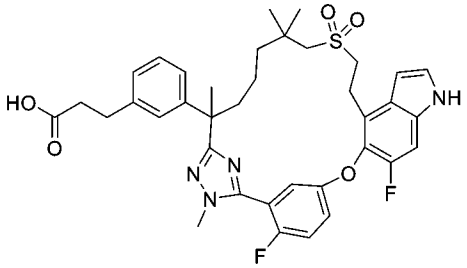
實例55. 3-[3-(22,28-二氟-4,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12 λ6-硫

雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6yl)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

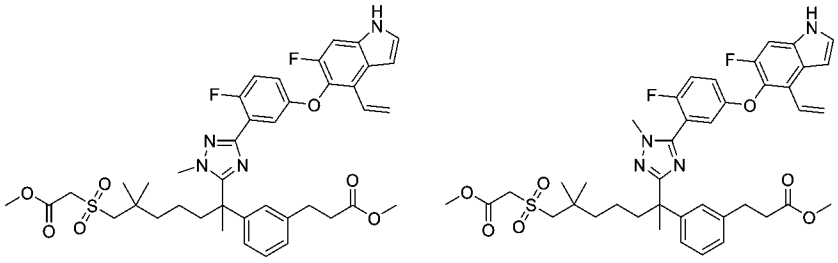


第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

實例56. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



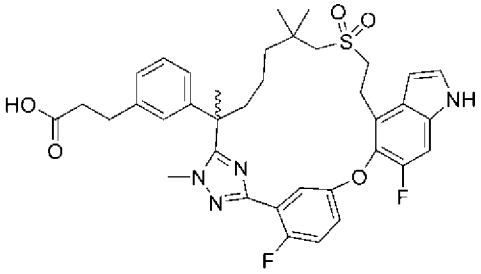
3-(3-(2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯及3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯



【1029】 步驟A：向7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43-2，2.70 g，5.74 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧

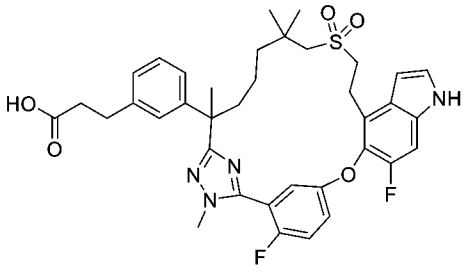
基)-苯甲脒(中間物10-3，1.8 g，5.74 mmol)、N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5,b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽N-氧化物(3.27 g，8.64 mmol)及二異丙基乙胺(2.22 g，17.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用甲肼硫酸(8.61 mmol，1.24 g)及乙酸(1.64 ml)處理。將反應混合物在80°C下加熱3小時，冷卻至室溫，且用水(300 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(2.97 g，66%)。MS (ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.30分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

化合物55A及55B：3-[3-(22,28-二氟-4,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12 λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及鏡像異構物2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

化合物56：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1030】 步驟B：將3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-

((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(實例24中之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯及3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯之混合物(此實例之步驟A，2.2 g，2.83 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟B至K)製備標題化合物。自實例24之相應步驟H獲得之外消旋甲酯(700 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, waters)；管柱，IG 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(含0.2%氨之甲醇作為添加劑) = 40/60；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：700 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物(173 mg)，鏡像異構物1，進一步水解為化合物55A (118 mg，70%)；使第二溶析物(176 mg)，鏡像異構物2，進一步水解為化合物55B (147 mg，85%)；使第三溶析物(60 mg)，區域異構物及外消旋混合物，進一步水解為化合物56 (48.8 mg，83%)，按照實例24之步驟J或步驟K中描述之程序。

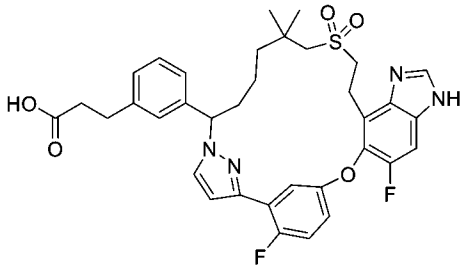
化合物55A：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (dd, *J* = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。

化合物55B：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：>99%

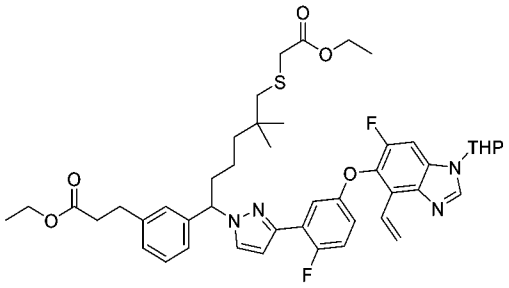
(254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.87 (dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 8H) ppm。

化合物56：MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39–7.29 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.27–3.16 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63–1.55 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.25–1.18 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

實例57. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

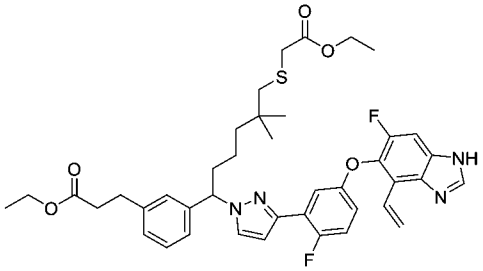


3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【1031】 步驟A：向6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑(中間物21-3，1.2 g，2.84 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-1，1.69 g，3.12 mmol)及碳酸銫(1.85 g，5.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至1/1)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.7 g，72%)。MS (ESI): 829 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.40分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。

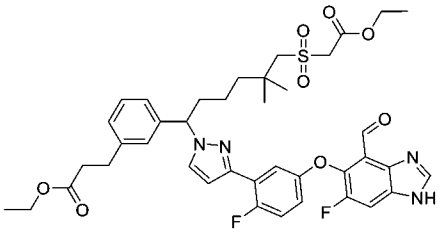
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



【1032】 步驟B：向步驟A產物(1.0 g，1.21 mmol)在甲醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲苯磺酸吡啶鎓(909 mg，3.62 mmol)。將反應混合物在40°C下攪拌2天。將溶劑移除，且殘留物藉由自動矽膠層析法用石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至1/2溶析進行純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(830 mg，92%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。

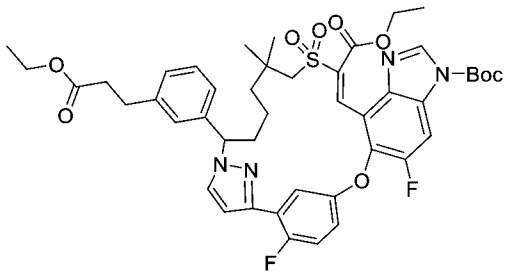
3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1H-

苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯



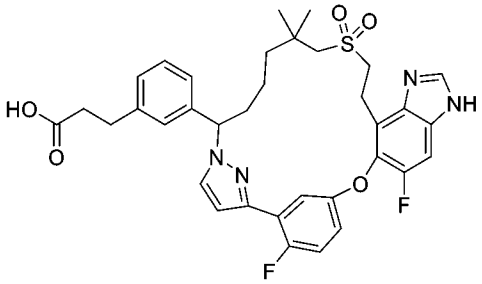
【1033】 步驟C：將3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)苯基)丙酸乙酯(實例24之步驟B產物)更換為3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-1-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-5,5-二甲基己基)-苯基)丙酸乙酯(步驟B產物，810 mg，1.0 mmol)，使用針對實例24描述之程序順序(步驟C及D)製備呈無色油狀物之標題化合物(480 mg)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法023)。

(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13,19-二甲酸O19-三級丁酯O13-乙酯



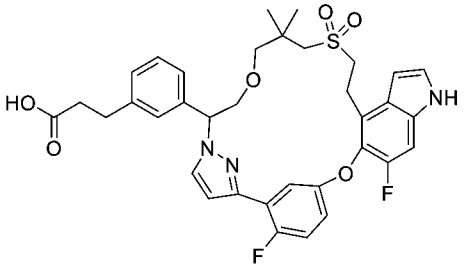
【1034】 步驟D：向步驟C產物(114 mg，0.133 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二三級丁酯(145 mg，0.666 mmol)及N,N-二甲基胺基吡啶(16.3 mg，0.133 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且濃縮。殘留物藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(46 mg，37%)。MS (ESI): 861 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.51分鐘，純度：91% (254 nm) (LC-MS方法023)。

化合物57：3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



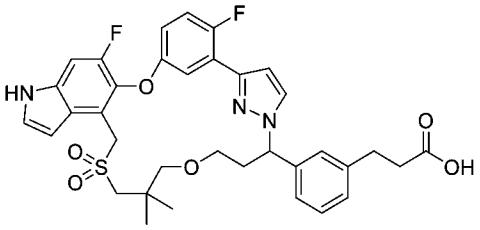
【1035】 步驟E：將(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13-甲酸乙酯(實例24之步驟E產物)更換為(13E)-6-[3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,17,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-13,19-二甲酸O19-三級丁酯O13-乙酯(此實例之步驟D產物，76 mg，0.08 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟F - H)製備呈白色固體之標題化合物(3 mg)。MS (ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例58. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1036】 將3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-2-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-5，0.58 g，1.18 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A - H)製備呈白色固體之標題化合物(9 mg)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.8分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 4H), 7.12–7.03 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

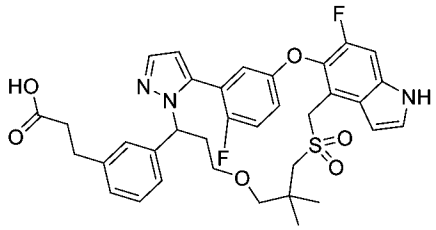
實例59. 3-[3-(22,28-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-9,24-二氧雜-13λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



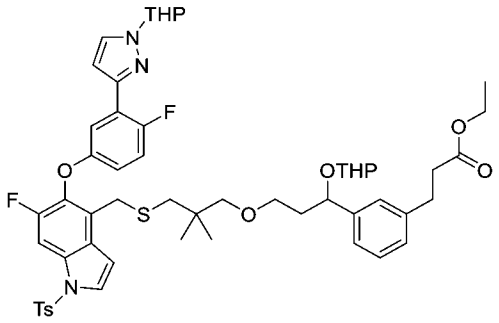
及

實例60. 3-[3-(23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-

1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸

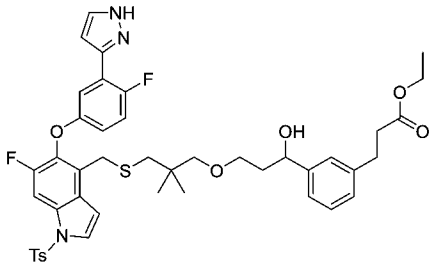


3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯



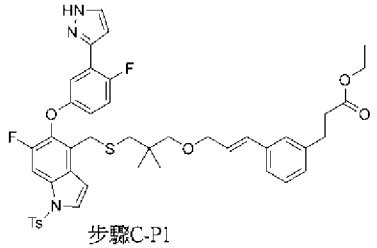
【1037】 步驟A：向3-(3-(3-(3-(乙醯基硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33F-1，190 mg，0.395 mmol)及4-(溴甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物87，290 mg，0.433 mmol)在乙醇(4 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉(40.3 mg，0.59 mmol)。將混合物在20℃下攪拌3小時，然後用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(12 g矽膠管柱，含20%至50%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(390 mg，94%)。MS (ESI): 1022 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：3.73分鐘，純度：>95% (214 nm) (LC-MS方法020)。

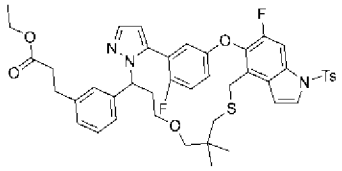
3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)-1-羥基丙基)苯基)丙酸乙酯

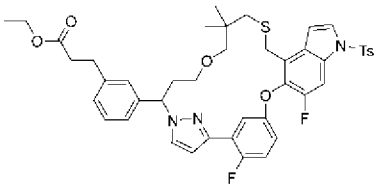


【1038】 步驟B：向步驟A產物(390 mg，0.38 mmol)在乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(400 mg，2.33 mmol)。將混合物在50°C下攪拌42小時，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(含25%至45%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈無色膠狀物之標題化合物(260 mg，82%)。MS (ESI): 832 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.17分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.49-3.29 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H) ppm。

3-[3-[23,29-二氟-12,12-二甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16, 18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯(步驟C-P2)及3-[3-[22,28-二氟-11,11-二甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-9,24-二氧雜-13-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯(步驟C-P3)


步驟C-P1


步驟C-P2


步驟C-P3

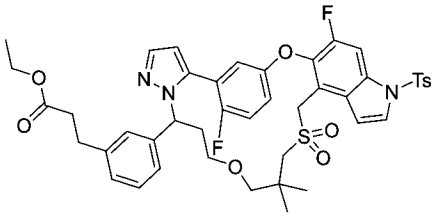
【1039】 步驟C：在手套箱中向步驟B產物(260 mg，0.313 mmol)在無水二噁烷(12 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基-λ5-亞膦基)乙腈(377 mg，1.56 mmol)。將混合物在微波照射下在145℃下攪拌40分鐘。將反應混合物在水(20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC (儀器：Gilson 281 (PHG012)；管柱：Xtimate C18 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨及0.025%氨)，B：乙腈；梯度：80% B 1分鐘，然後95% B 7分鐘，在15分鐘時停止；流率：30 mL/min；偵測波長：214/254 nm；進樣數：19)純化。第一溶析物命名為步驟C-P1 (10 mg，4%)；第二溶析物命名為步驟C-P2 (40 mg，16%)。第三溶析物命名為步驟C-P3，(30 mg，12%)；全部為白色固體。

【1040】 C-P1：(E)-3-(3-(3-(3-(3-(((6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙-1-烯-1-基)苯基)丙酸乙酯(脫水產物)。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.39分鐘，純度：84% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.00 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69 (dt, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (s, 6H) ppm。

【1041】 C-P2：3-[3-[23,29-二氟-12,12-二甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.50分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.35-2.26 (m, 5H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

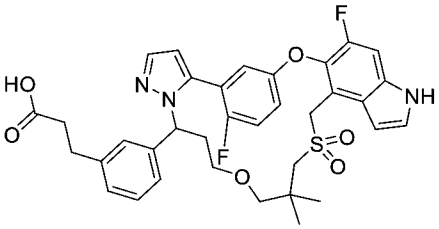
【1042】 C-P3：3-[3-[22,28-二氟-11,11-二甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-9,24-二氧雜-13-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]*丙酸乙酯*。MS (ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.55分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.77 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.59 (s, 3H) ppm。

3-[3-[23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-20-(對甲苯基磺醯基)-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯



【1043】 步驟D：向步驟C產物步驟C-P2 (90 mg)在甲醇(9 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加鉬酸銨(180 mg)在過氧化氫水溶液(30%，0.9 mL)中之溶液。將混合物在此溫度下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和亞硫酸鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色膠狀物之標題產物(90 mg，94%)。MS (ESI): 846 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.24分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法020)。

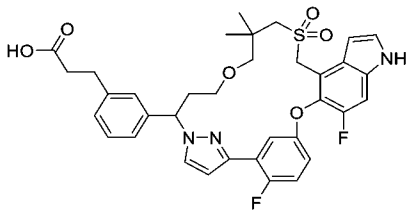
化合物60：3-[3-(23,29-二氟-12,12-二甲基-14,14-二側氧基-10,25-二氧雜-14λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸



【1044】 步驟E：向步驟D產物(100 mg，0.12 mmol)在甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(22.2 mg，1.0 mmol)在水(2 mL)中之溶液。將混合物在25°C下攪拌16小時，用水(10 mL)稀釋，且用鹽酸(1 M)酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC (儀器：Gilson 281 (PHG012)；管柱：Xtimate C18 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A：水(10 mM碳酸氫銨及0.025%氨)，B：乙腈；梯度：32%至45% B在8分鐘中，在15分鐘時停止；流率：30 mL/min；偵測波長：214/254 nm；滯留時間：14分鐘；進樣數：6)純化。獲得呈白色固體之標題化合物(35.2 mg，46%)。MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘，純度：>99% (214 nm)

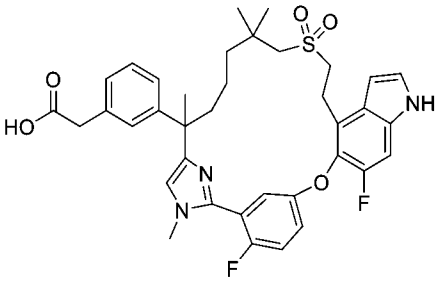
(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.96-6.80 (m, 2H), 6.66 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 5.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.30 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物59：3-[3-(22,28-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-9,24-二氧雜-13λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



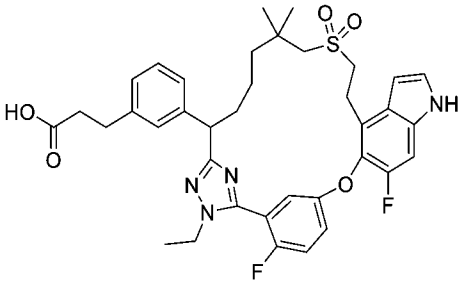
【1045】 步驟F：將步驟C產物步驟C-P3 (70 mg，0.083 mmol)利用步驟D氧化、然後步驟E水解中描述之相同條件轉化為標題化合物(36.2 mg，58%)。MS (ESI): 664 m/z [M+H]$^+$，滯留時間：1.62分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法020)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.60 (dd, J = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

實例61. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸



【1046】 將3-(3-(1-氯-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-3)更換為2-((8-溴-6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-側氧基辛基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物17-12，4 g，7.12 mmol) 且將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3)更換為2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲腈(中間物90，2.33 g，7.12 mmol)，使用針對實例**27**描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈固體之標題化合物(205 mg)。MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.05 (s, 6H)。

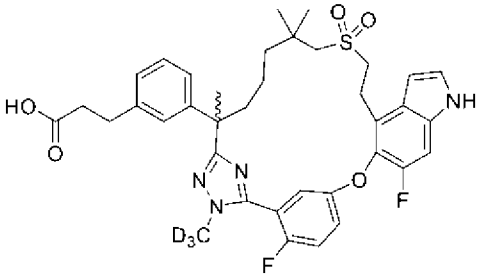
實例62. 3-[3-(3-乙基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1047】 將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-

(甲基-d_3)-肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-6,6-二甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-6，3.0 g，5.7 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(300 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：93% (214 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 8H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

實例63. 3-[3-[22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

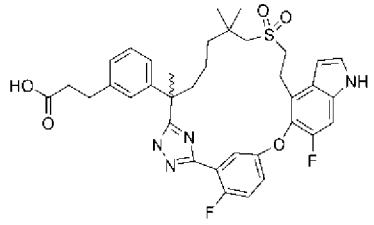
【1048】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-(甲基-d3)肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(中間物45-7，3.2 g，6.38 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。自實例1之相應步驟G獲得之外消旋酸在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸)＝65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：300 mg溶

解在20 mL甲醇中。注入體積：1 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物67A (40.7 mg，14%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物67B (95.6 mg，32%)。

化合物67A：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 6H) ppm。

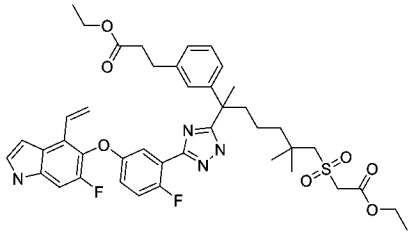
化合物67B：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 6H) ppm。

實例64. 3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



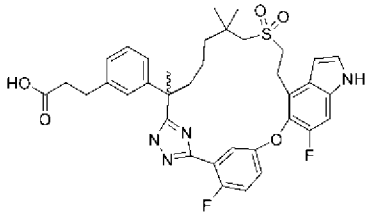
第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1049】 步驟A：在室溫下向7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物43-2，2.3 g，4.6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3，1.58 g，5.05 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，1.92 g，5.05 mmol)及二異丙基乙胺(1.78 g，13.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用硫酸肼(0.90 g，6.9 mmol)及乙酸(1.05 g，18.4 mmol)之溶液處理。將反應溶液在80℃下再攪拌3小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(160 mL)稀釋。將混合物用水(3 x 45 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，含0-50%乙酸乙酯之石油)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.15 g，59%)。MS (ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。

3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

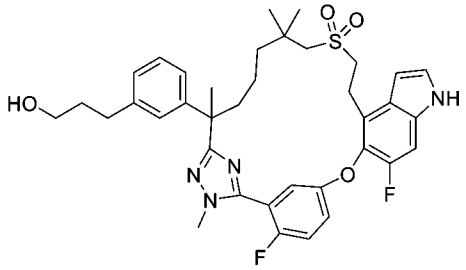
【1050】 步驟B：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-6-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(甲基-d_3)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,2-二甲基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(**實例1**中之步驟A產物)更換為 3-(3-(7-((2-乙氧基-2-

側氧基乙基)磺醯基)-2-(3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(此實例之步驟A產物，1.0 g，1.26 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟B至H)製備標題化合物。**實例1**之相應步驟G中獲得之外消旋混合物(160 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm AS；樣品溶液：160 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：1.0 mL；溶析液：70:30 二氧化碳/甲醇，含0.2%氨/甲醇添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物63A，呈白色固體(30.5 mg，19%)獲得。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物63B，亦呈白色固體(33.3 mg，21%)獲得。

化合物63A：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65 (m, 1H), 7.32 (d, *J* =3.6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

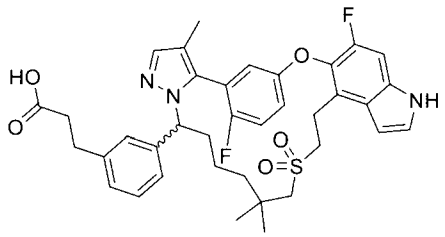
化合物63B：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65 (m, 1H), 7.31 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 1.01(s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例65. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



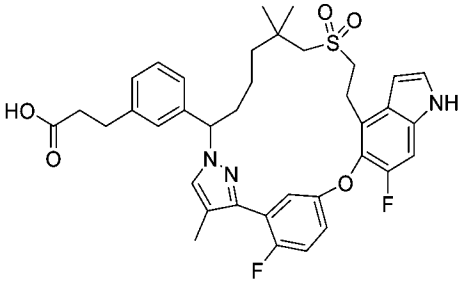
【1051】 向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(**實例56**之甲酯，140 mg，0.20 mol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(140 mg，6.43 mmol)及一滴甲醇。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用20 mL飽和氯化銨溶液淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法純化，得到標題化合物(79.2 mg，60%)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.17 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.52 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (td, *J* = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例66. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

實例67. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1052】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-[4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基]-1-(對甲苯基磺醯基)-4-乙烯基-吲唑(中間物24，2 g，4 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物。藉由自動急速層析法(矽膠管柱)，在實例22之相應步驟D分離兩種區域異構物。將呈外消旋之第一溶析物(150 mg)，3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-24-氧雜-12-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-丙酸乙酯首先氧化成碸，然後進一步水解成化合物66 (40 mg)，按照實例22之相應步驟E及F中描述之條件。

【1053】 將第二溶析物(200 mg)，3-[3-[23,29-二氟-3,11,11-三甲基-20-(對甲苯基磺醯基)-25-氧雜-13-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基]苯基]丙酸乙酯首先氧化成碸，然後進一步水解成外消旋酸(120 mg)。此外消旋混合物在以下條件下進行手性SFC分離：

儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm。柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑) = 50/50；流率：80 g/min。背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.2分鐘；樣品溶液：120 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：2 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物65A (40 mg，33%)，且第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物65B (40 mg，33%)。

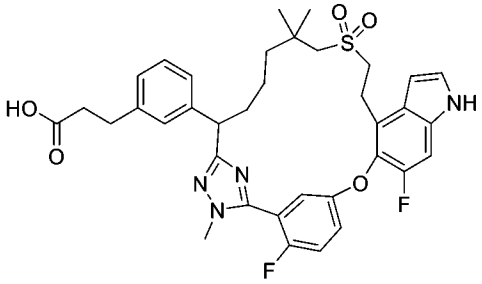
化合物65A：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85-6.80 (dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64 (dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24 (dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.80 (m, 2H) ppm。

化合物65B：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64 (dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24 (dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.80 (m, 2H) ppm。

化合物66：MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* =

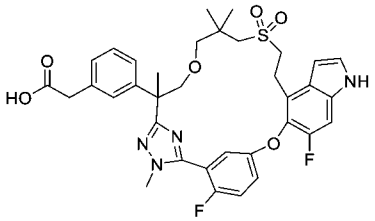
2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.21(m, 1H), 2.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例68. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



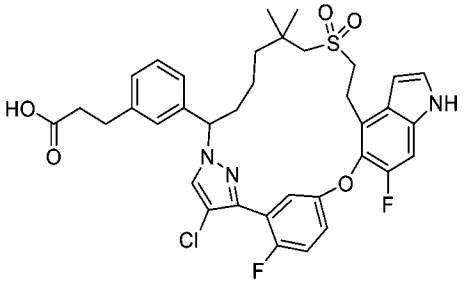
【1054】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)-肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-8，0.98 g，1.78 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(80 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例69. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸



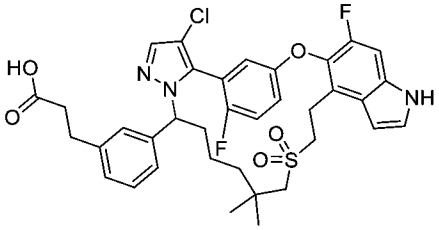
【1055】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((3-(2-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基-3-(2-甲基肼基)-3-側氧基丙氧基)-2,2-二甲基丙基)-磺醯基)乙酸乙酯(中間物92，1.7 g，3.3 mmol)且將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14)更換為2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-3，1.8 g，3.6 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(98 mg)。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.49-7.39 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.12(m, 4 H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J* = 19.6, 13.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例70. 3-[3-(3-氯-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



實例71. 3-[3-(3-氯-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-

硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸



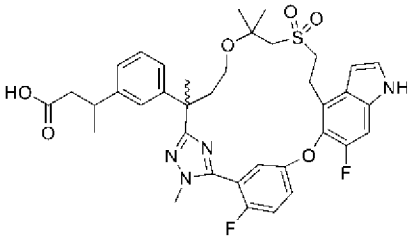
【1056】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為5-(3-(4-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑(中間物93，1.6 g，3.79 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備呈混合物之標題化合物，將其在最後步驟使用製備型HPLC分離。第一溶析物命名為化合物70 (11 mg，白色固體)。第二溶析物命名為化合物71 (4 mg，白色固體)。

化合物70：MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

化合物71：MS (ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.95 (q, *J* = 4.0 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.24-1.10

(m, 5H), 1.07 (s, 3H), 0.9 (s, 3H) ppm。

實例72. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-丁酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

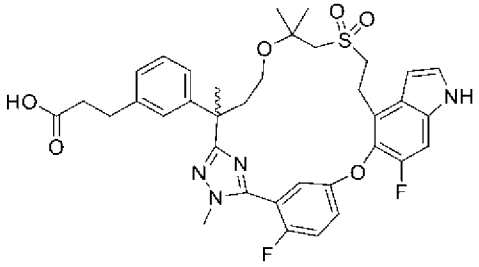
【1057】 將實例1之步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丁酸乙酯(中間物45-9，3.97 g，8.4 mmol)，使用在實例1中描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。實例1之相應步驟G中獲得之外消旋酸混合物(690 mg)使用Thar SFC-80儀器及以下分離條件進行手性SFC：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：690 mg溶解在甲醇(40 mL)中；注入體積：1.2 mL；移動相：70:30 二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑)；流率：80 g/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物72A (270 mg，40%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物72B (263 mg，38%，白色固體)。

化合物72A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-

3.65 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H) ppm。手性HPLC：100%。

化合物72B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H) ppm。手性HPLC：100%

實例73. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-丙酸之鏡像異構物1及2



第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

【1058】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)-肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(4-((1-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-10，2.3 g，4.35 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。外消旋混合物使用SFC-80 (Thar, Waters)及以下條件進行手性SFC分離：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：360 mg溶解在甲醇(15 mL)中；注入體積：0.6 mL；溶

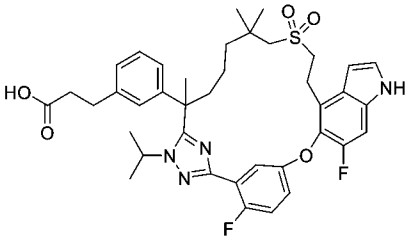
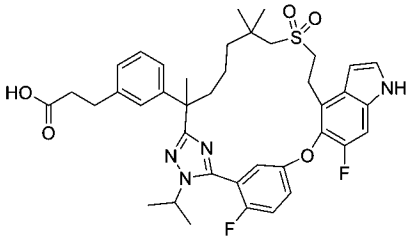
析液：70:30 CO_2/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑)；流率：80 g/min；柱溫：35℃；背壓：100 bar；偵測波長：280 nm；循環時間：3.0分鐘。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物73A(71.1 mg，20%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物73B (81.2 mg，22%，白色固體)。

化合物73A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法021)。手性HPLC：100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

化合物73B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法021)。手性HPLC：100%。VL-1-HO1053-P2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

實例74. 3-[3-(22,28-二氟-4-異丙基-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸及

實例75. 3-[3-(22,28-二氟-3-異丙基-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

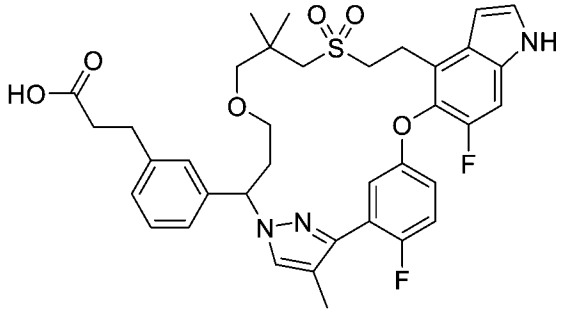
【1059】 在氮氣下向3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸甲酯(化合物63A及化合物63B之混合物之甲酯，90 mg，0.13 mmol)在乾燥N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(15 mg，13 mg)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用2-碘丙烷(13 μL)處理且攪拌隔夜。向溶液中再添加20 μL 2-碘丙烷，且在室溫下再攪拌兩天，然後用飽和氯化銨淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到區域異構物甲酯混合物(56 mg)。將甲酯混合物藉由製備型HPLC分離。使第一溶析物(15 mg，16%)進一步水解為化合物74 (13.2 mg，90%)。使第二溶析物(18 mg，19%)進一步水解為化合物75 (16 mg，90%)。兩者均利用了實例6之步驟F中描述之相同條件。

化合物74：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 12H) ppm。

化合物75：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：>99%

(254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm。

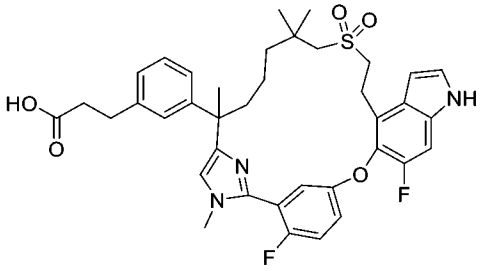
實例76. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-9,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,20,31-三氮雜戊環[24.3.1.12,5.016,24.017,21]三十一碳-1(30),2(31),3,16,18,21,23,26,28-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1060】 將步驟A中之3-(3-(1-溴-6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-5,5-二甲基己基)苯基)-丙酸乙酯(中間物54-1)更換為3-(3-(1-溴-3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)硫基)-2,2-二甲基丙氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物54-6，1.4 g，2.78 mmol) 且將步驟A中之6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物21)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物24，1.4 g，2.78 mmol)，使用針對實例24描述之反應程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之標題化合物(35.3 mg)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 7H), 6.95 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.6, 3.2

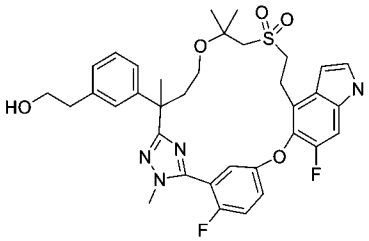
Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.03 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例77. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



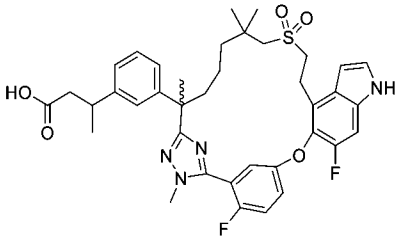
【1061】 將2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯甲腈(中間物10-3)更換為2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒(中間物90，2.2 g，6.72 mmol)，使用針對實例27描述之反應程序順序(步驟A至步驟F)製備呈固體之標題化合物(260 mg)。MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.56 (s, 1 H), 7.41-7.39 (m, 2 H), 7.37-7.36 (m, 1 H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 2 H), 3.33-3.26 (m, 2 H), 3.02 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.65(s, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.46-1.24 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

實例78. 2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-乙醇



【1062】 向硼烷-四氫呋喃(1 M，5 mL，5 mmol)之攪拌溶液中添加2-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙酸(實例5，50 mg，73 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物，其受經過還原之吲哚啉產物污染。不純之產物藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(20.2 mg，41%)。MS (ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$。室溫：2.00 min (LC-MS方法013)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm。

實例79. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丁酸之鏡像異構物1及2



【1063】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)胼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基胼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸乙酯(中間物45-11，2.9 g，5.36 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之標題化合物。自實例1之相應步驟F中獲得之外消旋酸混合物(480 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)用以下條件進行手性SFC：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 75/25；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：230 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：480 mg溶解在35 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物79A (116 mg，24%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物79B (154 mg，32%)。

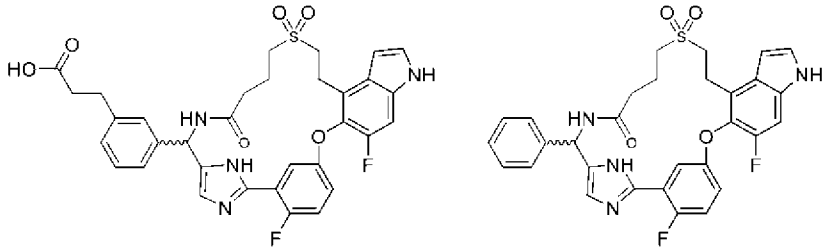
化合物79A：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：99% (LC-MS方法021)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H) ppm。

化合物79B：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：98% (LC-MS方法021)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 1H), 1.16

(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H) ppm。

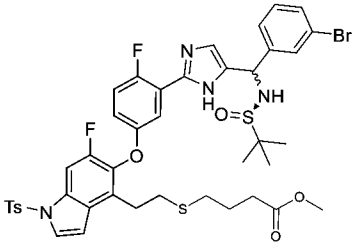
實例80. 3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及

實例81. 22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



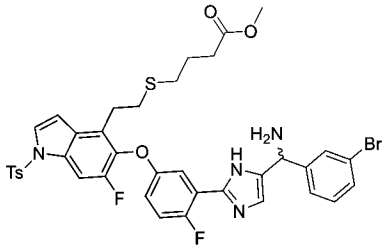
來自中間物98B之非鏡像異構物1

4-((2-(5-(3-(5-((R)-(3-溴苯基)((R)-三級丁基亞磺醯基)胺基)-甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸甲酯之非鏡像異構物1 (來自中間物98B之非鏡像異構物1)



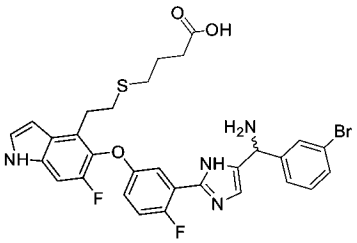
【1064】 步驟A：在氮氣下向(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之非鏡像異構物1 (中間物98B，800 mg，1.03 mmol)及偶氮二異丁腈(50 mg，0.3 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加4-巰基丁酸甲酯(415 mg，3.1 mmol)。將混合物在50℃下攪拌12小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯＝2/1至1/3)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(421 mg，45%)。MS (ESI): 913 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.03分鐘；純度：>99% (LC-MS方法011)。

4-((2-(5-(3-(5-(胺基(3-溴苯基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸甲酯之鏡像異構物1



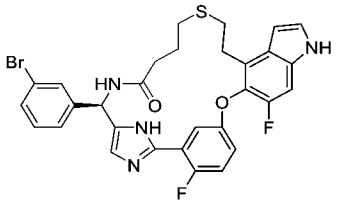
【1065】 步驟B：向步驟A產物(420 mg，0.46 mmol)在甲醇(6.00 mL)中之攪拌溶液中添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4 M，0.69 mL，2.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(375 mg，粗品)。MS (ESI): 809, 811 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

4-((2-(5-(3-(5-(胺基(3-溴苯基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)丁酸之鏡像異構物1



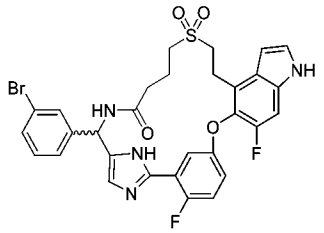
【1066】 步驟C：向步驟B產物(375 mg，0.29 mmol)在甲醇/水(3/1，5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(195 mg)。將混合物在50°C下攪拌6小時，然後冷卻至室溫，用1 N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(280 mg，78%)。MS (ESI): 641 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.14分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-24-氧雜-12-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1067】 步驟D：向步驟C產物(270 mg，0.4 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(323 mg，1.7 mmol)及羥基苯并三唑(227 mg，1.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15小時，然後用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯＝1/10)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(145 mg，55%)。MS (ESI): 623, 625 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.92分鐘；純度：83% (LC-MS方法011)。

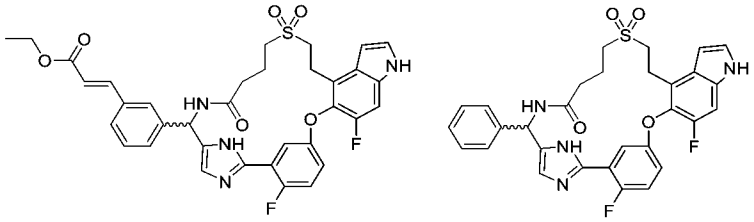
6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1068】 步驟E：向步驟D產物(145 mg，0.23 mmol)在甲醇(14.5 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(287 mg，0.23 mmol)在過氧化氫(30%在水中，1.45 mL)中之混合物。將反應在0°C下攪拌0.5小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，72%)。MS (ESI): 655, 657 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：79% (LC-MS方法011)。

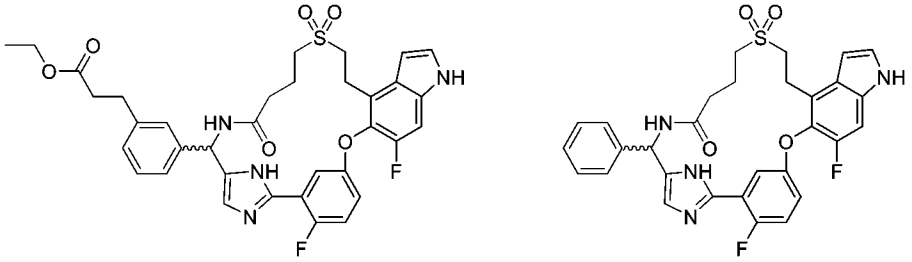
(E)-3-[3-(22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯之鏡像異構物1

及22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之不可分離之脫溴產物鏡像異構物1



【1069】 步驟F：向步驟E產物(110 mg，0.17 mmol)及三乙胺(52 mg，0.51 mmol)在N-甲基吡咯啶酮(3 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加丙烯酸乙酯(51 mg，0.51 mmol)、乙酸鈀(II) (4 mg，0.2 mmol)及三(2-甲基苯基)膦(11 mg，0.2 mmol)。將混合物在氬氣下在110℃下加熱16小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。將有機層用水、鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/12)純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(80 mg，黃色固體)。MS (ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.89分鐘；純度：47% (LC-MS方法011) (赫克偶合產物)；MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.58分鐘；純度：47% (LC-MS方法011) (脫溴產物)。

3-[3-(22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環[23. 3.1.12, 5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯 6-基) 苯基] 丙酸乙酯之鏡像異構物1及22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30 四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之不可分離之脫溴產物

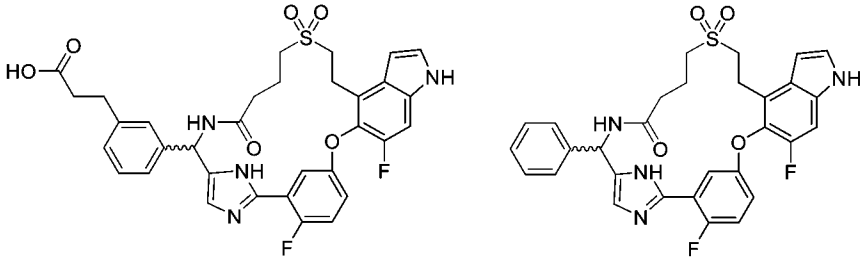


【1070】 步驟G：向步驟F產物(80 mg，粗品)在乙醇(3.0 mL)中之攪拌溶液

中添加10%碳載鈀(10 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌2小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈黃色固體之粗標題混合物(50 mg，粗品)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.78分鐘；純度：40% (LC-MS方法011) (赫克偶合產物)。

化合物80：3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及

化合物81：22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物1



【1071】 步驟H：向步驟G產物(50 mg，粗品)在甲醇/水(3/1，2.00 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(16 mg，0.4 mmol)。將混合物在25°C下攪拌6小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約7，用水(8 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物。第一溶析物，赫克偶合產物命名為化合物80 (18 mg，38%，白色固體)。第二溶析物，來自步驟F之脫溴產物命名為化合物81 (8.5 mg，19%，白色固體)。

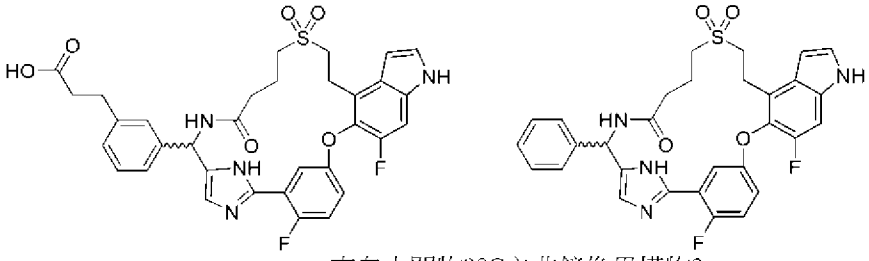
化合物80：MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.58分鐘；純度：>99% (LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 7H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6

Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H) ppm。

化合物81：MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.76分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H) ppm。

實例82. 3-[3-[22,28-二氟-8,12,12-三側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2及

實例83. 22,28-二氟-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,7,19,30-四氮雜戊環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-8-酮之鏡像異構物2



來自中間物98C之非鏡像異構物2

【1072】 將步驟A中之(R)-N-((3-溴苯基)(2-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物98B)之非鏡像異構物1更換為非鏡像異構物2 (中間物98C)，使用針對實例80描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。來自步驟H之製備型HPLC之第一溶析物，鏡像異構物2 (赫克偶合產物)命名為化合物82 (21.2 mg，白色固體)。第二溶析物，脫溴產物之鏡像異構物2命名為化合物83 (17.6 mg，白色固體)。

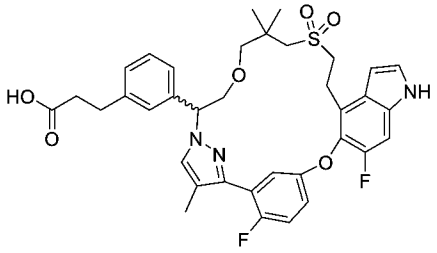
化合物82：MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.49分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.15 (m, 9H), 6.67 (d,

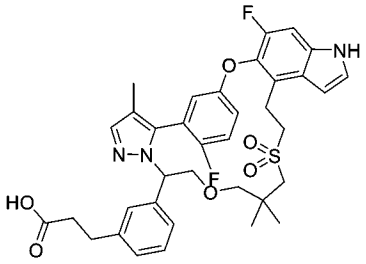
J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 4H), 2.91-2.76 (m, 4H), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 2H) ppm。

化合物83：MS (ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.76分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.46 (m,1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H) ppm。

實例84. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2及

實例85. 3-[3-(23,29-二氟-3,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-9,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸





【1073】 將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲唑(中間物24，3.3 g 5.87 mmol)且將步驟B中之3-(3-(6-溴基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(實例22中之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(3-溴基-2,2-二甲基丙氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33，6.56 g，14.7 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至步驟G)製備標題化合物。在步驟F使用逆相製備型HPLC分離兩種區域異構物。第二峰(136 mg)命名為化合

物85。第一峰係外消旋混合物(150 mg)，其進行如步驟G，實例22之手性SFC分離條件。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物84A (34.7 mg，23%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物84B (34.3 mg，23%)。

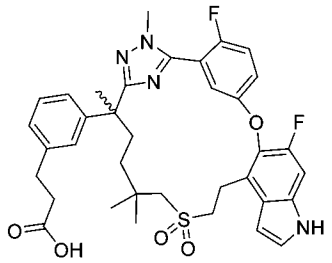
化合物85：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (s,1H), 7.46 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.38-2.99 (m, 7H), 2.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm。

化合物84A：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm。

化合物84B：MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (VL-1-HJ1127-Me-P1) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz,

2H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm。

實例86. 3-[3-(21,27-二氟-3,6,9,9-四甲基-11,11-二側氧基-23-氧雜-11λ6-硫雜-3,4,18,29-四氮雜戊環[22.3.1.12,5.014,22.015,19]二十九碳-1(28),2(29),4,14,16,19,21,24,26-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



【1074】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(6-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基己-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-12，7.19 g，15.2 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。第一溶析物，鏡像異構物1，來自手性SFC，如實例1之步驟H中描述，命名為化合物86A，且第二溶析物命名為化合物86B。

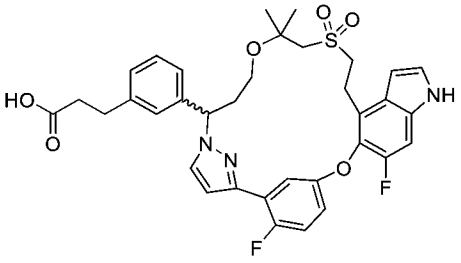
化合物86A：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 3.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 12.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.94 (s,3H), 0.91 (s, 3H) ppm。

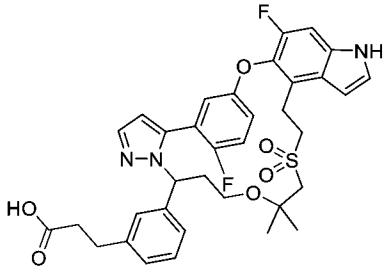
化合物86B：MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36

(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1 H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3..48-3.37 (m, 2 H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (dt, *J* = 11.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.92 (dt, *J* = 12.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 1H), 1.06 (s,3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例87. 3-[3-(22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2及

實例88. 3-[3-(23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-10,25-二氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙酸





【1075】 將**實例22**之步驟B中之3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)-苯基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為3-(3-(3-((1-巰基-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)苯基)丙酸乙酯(中間物33-1，1.3 g，3.06 mmol)且將步驟B中之3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物52-1，1.3 g，3.06 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例22之相應步驟D中可用矽膠管柱層析法分離呈乙酯之區域異構物。使第二峰(98 mg)進一步水解為化合物88 (36 mg，白色固體)，如實例22之相應步

驟F中描述。首先使呈外消旋混合物之第一峰(140 mg)水解為相應之酸(96 mg)，然後進行手性SFC分離，如實例22之步驟F及G中描述。手性SFC分離使用SFC-150 (Waters)儀器及以下分離條件：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.1%三氟乙酸作為添加劑)=65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.5分鐘；樣品溶液：96 mg溶解在15 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物87A (27.8 mg)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物87B (24.3 mg)。

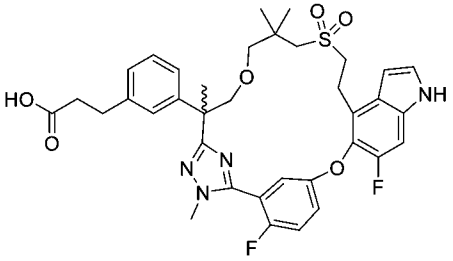
化合物88：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.80分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 3H), 3.02 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.91-2.72 (m, 5H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物87A：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.87分鐘；純度：99% (254 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.47 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm。

化合物87B：MS (ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.87分鐘；純度：99% (254 nm)；(LC-MS方法012)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H),

7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48 (m, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm。

實例89. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



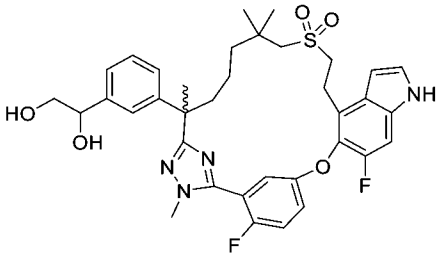
【1076】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(3-(3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丙-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-13，3.3 g，6.24 mmol)，使用針對**實例1**描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物。自**實例1**之相應步驟G中獲得之外消旋混合物(500 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：IG 30*250, 5 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):乙醇(0.1%甲酸) = 80:20；流率：50 mL/min；每次進樣之運行時間：6.3分鐘；進樣：0.4 mL；樣品溶液：500 mg在30 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物89A (150 mg)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物89B (110 mg)。

化合物89A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法012)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.47-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz ,1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1 H), 7.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* =

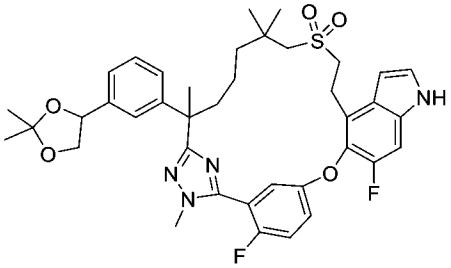
4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.73 (s, 3 H), 0.97 (s, 6H) ppm。

化合物89B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (214 nm)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.48-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz ,1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.17(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 3 H), 0.97 (s, 6 H) ppm。

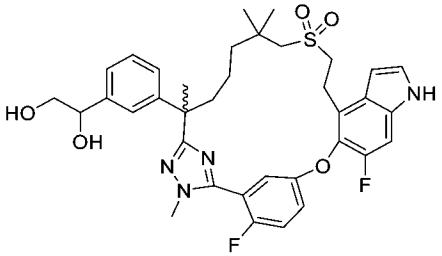
實例90. 1-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



6-[3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1077】 步驟A：將2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-14，1.5 g，2.85 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(280 mg)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.00分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

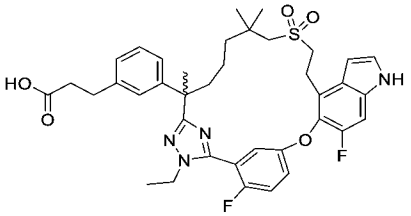


【1078】 步驟B：向步驟A產物(260 mg，0.362 mmol)在甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸(1 M，1.81 mL，1.81 mmol)，且在室溫下攪拌隔夜。將甲醇移除。將水性殘留物用水(10 mL)稀釋。將形成之白色沉澱藉由過濾收集且乾燥，得到標題化合物(180 mg，73.3%)。MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

【1079】 上述外消旋混合物(180 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：AD 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 80:20；流率：50 mL/min；每次進樣之運行時間：25分鐘；進樣：1 ml；樣品溶液：180 mg在15 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物90A (41 mg，23%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物90B (36 mg，20%)。

化合物90A：MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法11)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.11- 7.08 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55 (m, 2H), 3.42- 3.37 (m, 2H), 3.30- 3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H) ppm。化合物90B：MS (ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.94分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55 (m, 2H), 3.42- 3.37 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90- 1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 1H) ppm。

實例91. 3-[3-(3-乙基-22,28-二氟-6,10,10-三甲基 -12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6 -硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20] 三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



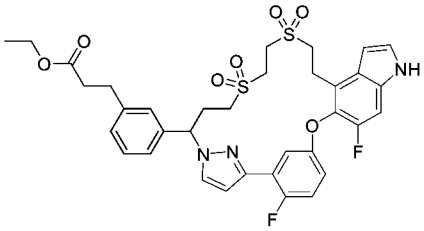
【1080】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-1-(2-乙基肼基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-15，1.576g，3.2 mmol)，使用針對實例1描述之反應

程序順序(步驟A至H)製備呈白色固體之外消旋標題化合物(223 mg)。此外消旋混合物(223 mg)使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):乙醇(0.1%甲酸) = 85:15；流率：40 ml/min；每次進樣之運行時間：25分鐘；進樣：0.6 ml；樣品溶液：223 mg在15 mL甲醇中。由於最終產物對酸敏感，將收集之級分用三乙胺鹼化，然後濃縮。在濃縮之後，將三乙胺藉由酸洗，然後通過用水洗滌移除。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物91A (40 mg，23%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物91B (35 mg，20%)。

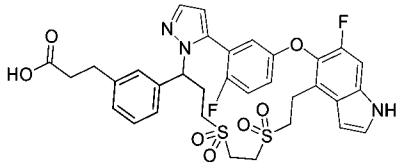
化合物91A：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：100%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

化合物91B：MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.91分鐘；純度：97% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：98%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H),), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm。

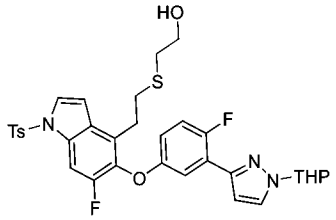
實例92. 3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



實例93. 3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6, 12λ6-二硫雜-5,19,30 三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



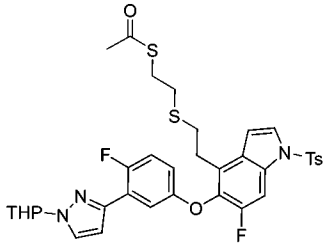
2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙-1-醇



【1081】 步驟A：在氮氣下向6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚(中間物87B，4 g，6.95 mmol)及偶氮二異丁腈(228 mg，1.4 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-硫基乙醇(1.63 g，21 mmol)。將混合物在50°C下攪拌5小時，然後濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/2)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.8 g，83%)。MS (ESI): 654 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.26分鐘；純度：85% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

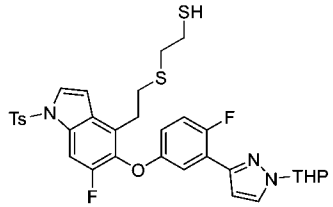
硫代乙酸S-(2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯

氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)酯



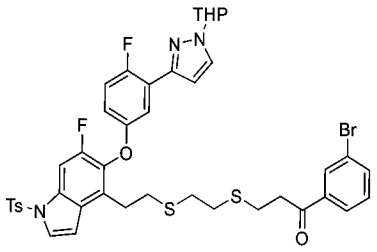
【1082】 步驟B：向三苯基膦(4.57 g，17.4 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(3.53 g，17.4 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加步驟A產物(3.8 g，5.8 mmol)及硫代乙酸(1.33 g，17.4 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後濃縮。殘留物用急速管柱層析法在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯＝9/1至3/1)進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.6 g，87%)。MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.79分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。

2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙烷-1-硫醇



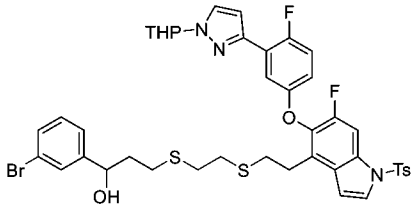
【1083】 步驟C：向步驟B產物(3.6 g，5.1 mmol)在甲醇中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(0.82 g，15 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。殘留物用矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯＝5/1至1/2)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.3 g，97%)。MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.34分鐘；純度：77% (214 nm) (LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-酮



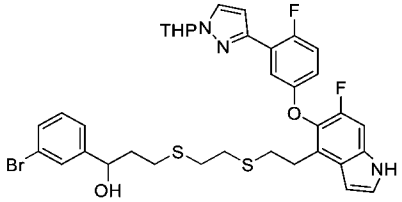
【1084】 步驟D：向步驟C產物(3.7 g，5.5 mmol)在丙酮(30 mL，含有0.5 mL水)中之攪拌溶液中添加1-(3-溴苯基)丙-2-烯-1-酮(2.33 g，11 mmol)及三*正*丁基膦(1.12 g，5.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後濃縮。將殘留物溶解在150 mL乙酸乙酯中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。獲得之粗標題化合物(3.8 g，黃色油狀物)不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 880, 882 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.82分鐘；純度：20% (214 nm) (LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



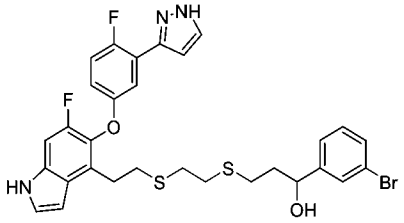
【1085】 步驟E：向步驟D產物(3.3 g，粗品)在甲醇(50 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加硼氫化鈉(356 mg，9.4 mmol)。將混合物在0°C下攪拌2小時，然後用飽和氯化銨(100 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.4 g，粗品)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 882, 884 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.84分鐘；純度：18% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



【1086】 步驟F：在室溫下向步驟E產物(3.4 g，粗品)在甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(810 mg，20 mmol)，將混合物攪拌15小時，然後倒入水(150 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2\1)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(660 mg，17%，3個步驟)。MS (ESI): 728, 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.11分鐘；純度：87% (214 nm) (LC-MS方法011)。

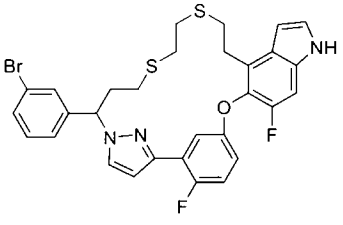
1-(3-溴苯基)-3-((2-((2-(6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-基)乙基)硫基)乙基)硫基)丙-1-醇



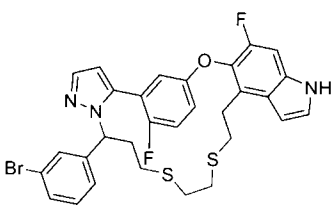
【1087】 步驟G：在室溫下向步驟F產物(600 mg，0.82 mmol)在乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(425 mg，2.5 mmol)。將混合物在60°C下攪拌3小時，然後倒入水中，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2\1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(370 mg，70%)。MS (ESI): 644, 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：83% (214 nm)；(LC-MS方法011)。

異構物A：6-(3-溴苯基)-22,28-二氟-24-氧雜-9,12-二硫雜-5,19,30- 三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25, 27-壬烯及

異構物B：7-(3-溴苯基)-23,29-二氟-25-氧雜-10,13-二硫雜- 5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯



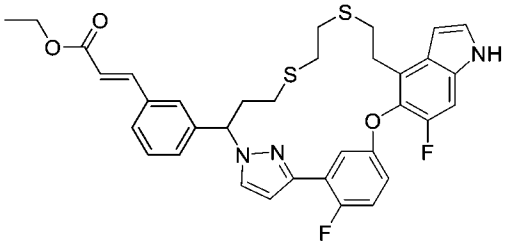
異構物A



異構物B

【1088】 步驟H：向步驟G產物(370 mg，0.57 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加(三丁基正膦亞基)乙腈(693 mg，2.9 mmol)。將反應混合物在微波反應器中在150℃下加熱40分鐘且濃縮。殘留物用急速層析法(含0-40%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到第一溶析物，異構物A (120 mg，黃色固體)。MS (ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.31分鐘；純度：79% (254 nm)；(LC-MS方法012)。其區域異構物，第二溶析物，異構物B (80 mg)亦呈黃色固體而分離。MS (ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.27分鐘；純度：36% (254 nm) (LC-MS方法012)。

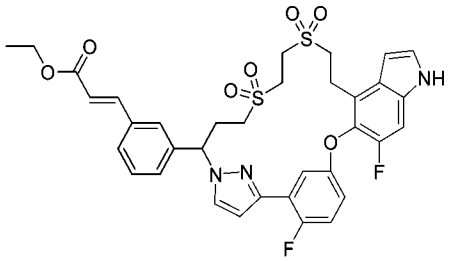
(E)-3-[3-(22,28-二氟-24-氧雜-9,12-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1089】 步驟I：向步驟H產物之異構物A (120 mg，0.2 mmol)在二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(55 mg，0.24 mmol)、碳酸銫(124 mg，0.38 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (16 mg，0.02 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，然後冷卻至室溫且在水(5 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(77 mg，62%)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.26分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。

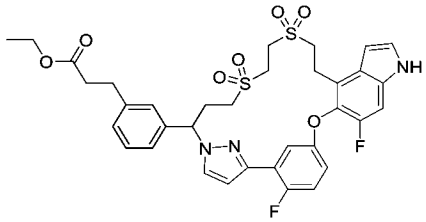
(E)-3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-

三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1090】 步驟J：向步驟I產物(77 mg，0.12 mmol)在甲醇(8 mL)中之攪拌且冷卻之溶液中添加鉬酸銨(154 mg，0.13 mmol)在過氧化氫(30%在水中，0.78 mL)中之混合物。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(66 mg，79%)。MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法011)。

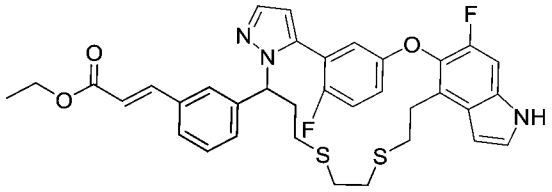
化合物92：3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1091】 步驟K. 向步驟J產物(66 mg，0.093 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(30 mg)。將混合物在氫氣下在室溫下攪拌1.5小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(57 mg，86%)。MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.99分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.98 (dt, *J* = 14.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 2.0

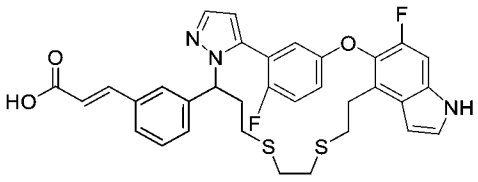
Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34-3.02 (m, 8H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。區域化學藉由NOESY ^{1}H NMR確認。

(E)-3-[3-(23,29-二 氟-25-氧 雜-10,13-二 硫 雜-5,6,20-三 氮 雜 戊 環-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1092】 步驟L. 向步驟H產物之異構物B (80 mg，0.13 mmol)在二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2- 二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(35 mg，0.16 mmol)、碳酸銫(83 mg，0.25 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (10 mg，0.013 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，然後冷卻至室溫且在水(5 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 10 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(50 mg)。MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.15分鐘；純度：43% (254 nm) (LC-MS方法011)。

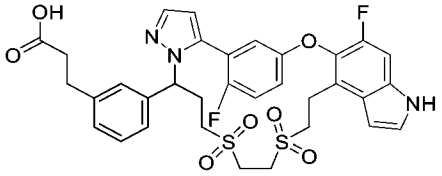
(E)-3-[3-(23,29-二 氟-25-氧 雜-10,13-二 硫 雜-5,6,20-三 氮 雜 戊 環-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]丙-2-烯酸



【1093】 步驟M. 向步驟L產物(50 mg，粗品)在甲醇/水(3/1，2.00 mL)中之

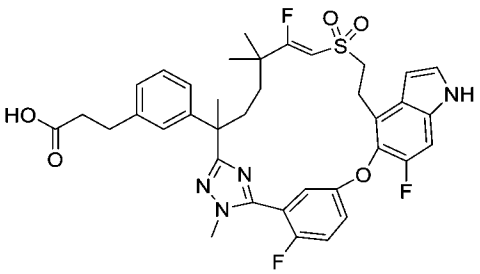
攪拌溶液中添加氫氧化鋰(16 mg，0.39 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4。將懸浮液用水(6 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(6 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(44 mg，粗品)。MS (ESI): 618 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.92分鐘；純度：57% (254 nm) (LC-MS方法011)。

化合物93：3-[3-(22,28-二氟-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6, 12λ6-二硫雜-5,19,30 三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1094】 步驟N. 利用如步驟J及K中描述之相同條件，將步驟M產物(44 mg，0.07 mmol)轉化為呈白色固體之標題化合物(8 mg)。MS (ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.67分鐘；純度：95% (254 nm)；(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.61-3.18 (m, 8H), 2.91-2.73 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H) ppm。區域化學藉由NOESY ^{1}H NMR確認。

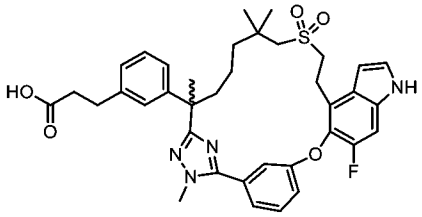
實例94. 3-[3-[(10Z)-10,22,28-三氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,10,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



【1095】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二氟-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-16，1.15 g，2.04 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之外消旋標題化合物(11 mg)。脫氫氟化在步驟D，大環化開始。在整個過程中，任何使用鹼之步驟最終僅獲得脫氫氟化產物。

化合物94：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法013)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 34.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 4H), 1.75- 1.72 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例95. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



【1096】 將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三

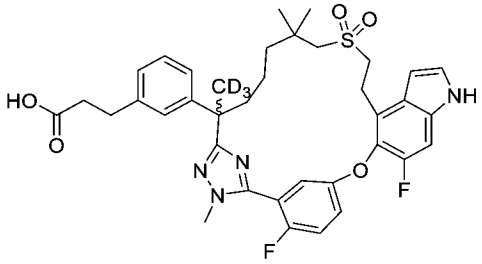
甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-丙酸乙酯(中間物45-17，2.0 g，4.0 mmol)且將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14)更換為3-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物14-4，1.3 g，4 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至H)製備外消旋標題化合物。自實例1之相應步驟G中獲得之外消旋酸混合物(150 mg)使用SFC-80 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：AS-H 20*250, 10 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.2分鐘；進樣：3.0 ml；樣品溶液：150 mg在35 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物95A (38 mg，25%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物95B (42 mg，28%)。

化合物95A：MS (ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H) ppm。

化合物95B：MS (ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法011)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16

(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H) ppm。

實例96. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



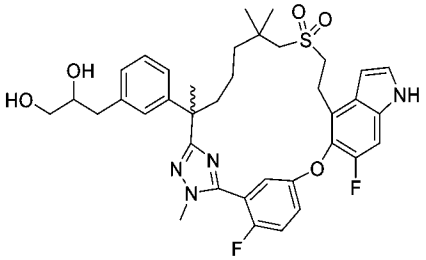
【1097】 將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)丙酸乙酯(中間物69-9，2.0 g，4.1 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A – F) (改變手性分離及酯水解之次序)製備標題化合物。不在實例6之步驟E中分離外消旋酯，而係首先將目前來自實例6之相應步驟D之外消旋酯混合物(450 mg，0.62 mmol) 水解為相應之酸(400 mg，93%)，如步驟F中描述。然後所得之外消旋酸(400 mg)使用Gilson-281在以下分離條件下進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 7:3；流率：15 mL/min；每次進樣之運行時間：26分鐘；進樣：0.6 mL；樣品溶液：300 mg在25 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物96A (70 mg，23%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物96B (90 mg，30%)。

化合物96A：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘；純度：>99%

(214 nm)；(LC-MS方法012)。手性HPLC純度：100%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.25 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物96B：MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.30 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例97. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙烷-1,2-二醇之鏡像異構物1及2



【1098】 將步驟A中之2-((6-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-14)更換為2-((6-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-甲基肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45-18，3.8 g，7.03 mmol)，使用針對實例

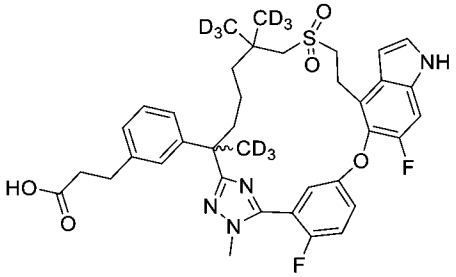
90描述之反應程序順序(步驟A至B)製備步驟B中之外消旋標題化合物(500 mg)，其然後使用Gilson-281及以下分離條件進行手性製備型HPLC分離：管柱：AD 20*250, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺)=80:20；流率：50 ml/min；每次進樣之運行時間：23分鐘；進樣：0.6 ml；樣品溶液：500 mg在25 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物97A (78 mg，16%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物97B (98 mg，20%)。

化合物97A：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32 (m, 3 H), 7.23-7.16 (m, 3 H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.50-3.38 (m, 4 H), 3.30-3.19 (m, 2 H), 1.85 (dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.16 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 3H),1.06 (s, 3H),1.06-1.02 (m, 1H) ppm。

化合物97B：MS (ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.77分鐘；純度：>99% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32 (m, 3 H), 7.23-7.16 (m, 3 H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.50-3.38 (m, 4 H), 3.30-3.19 (m, 2 H), 1.85 (dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.16 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 3H),1.06 (s, 3H),1.06-1.02 (m, 1H) ppm。

實例98. 3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6,10,10-三(三氘代甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



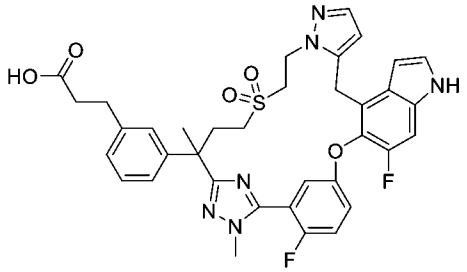
【1099】 將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)-6-(甲基-d3)-2-(2-甲基肼-1-羰基)-庚-2-基-1,1,1,7,7,7-d6)苯基)丙酸乙酯(中間物58-7，1.3 g，2.6 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – F) (略微調整反應次序)製備標題化合物。使自相應步驟D獲得之外消旋酯混合物(600 mg)水解成外消旋酸(400 mg，0.57 mmol)，如實例6之步驟G中描述。外消旋酸使用Gilson-281在以下分離條件下進行手性製備型HPLC：管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；移動相：正己烷(0.1%甲酸):異丙醇(0.1%甲酸) = 7:3；流率：15 mL/min：每次進樣之運行時間：26分鐘；進樣：1.5 mL；樣品溶液：400 mg在40 mL甲醇中。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物98A (120 mg，30%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物98B (120 mg，30%)。

化合物98A：MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.38分鐘；純度：99% (214 nm)；(LC-MS方法014)。手性HPLC純度：>99%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m,1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H) ppm。

化合物98B：MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.38分鐘；純度：99%

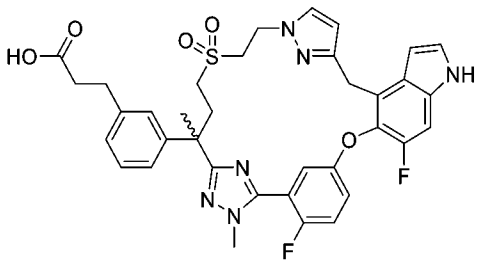
(214 nm)；(LC-MS方法014)。手性HPLC純度：>99%；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m,1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H) ppm。

實例99. 3-[3-(25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜已環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基)苯基]丙酸

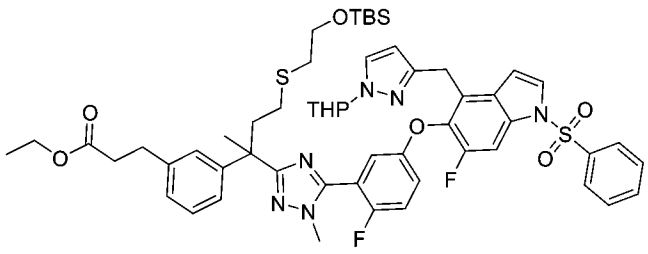


及

實例100. 3-[3-(24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜已環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸

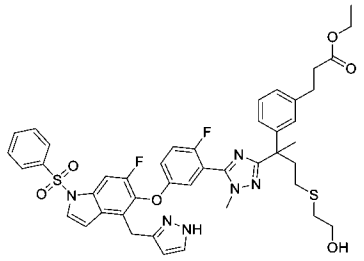


3-(3-(4-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)硫基)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1100】 步驟A：向2-氟-5-((6-氟-1-(苯基磺醯基)-4-((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-5，2.5 g，4 mmol)在吡啶(40 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(5,12,12,13,13-五甲基-4-側氧基-11-氧雜-8-硫雜-2,3-二氮雜-12-矽雜十四烷-5-基)苯基)丙酸乙酯(中間物103，2.0 g，4 mmol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到標題化合物(5.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 1053 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：3.31分鐘；純度：90% (254 nm)。

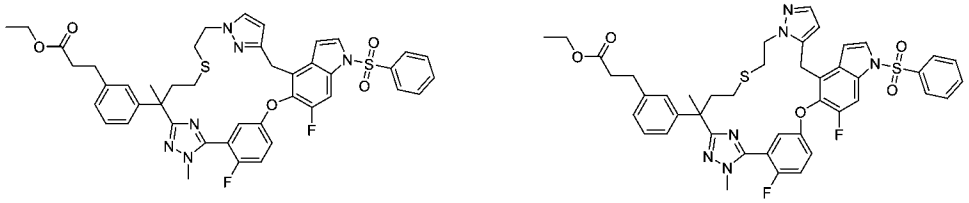
3-(3-(2-(5-(5-((4-((1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-羥乙基)硫基)丁-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1101】 步驟B：向步驟A產物(5.0 g，粗品)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(4.87 g，42.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後濃縮。將殘留物再溶解在乙醇(40 mL)中，然後用碳酸鈉(4.53 g，42.7 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質藉由急速層析法純化，得到標題化合物(1.0 g，27%，兩個步驟)。

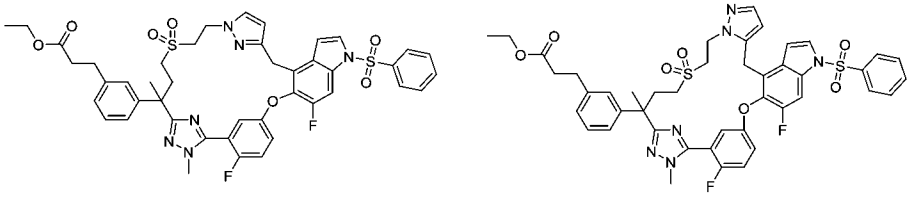
MS (ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.18分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

3-[3-[21-(苯磺醯基)-24,30-二氟-3,6-二甲基-26-氧雜-9-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯及其區域異構物3-[3-[22-(苯磺醯基)-25,31-二氟-3,6-二甲基-27-氧雜-9-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜己環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之混合物



【1102】 步驟C：在密封管中向步驟B產物(300 mg，0.035 mmol)在二噁烷(20 mL)中之脫氣溶液中添加氰基甲基(三苯基)溴化鏻(1.05 mmol，317 mg)。將所得之混合物藉由微波在150°C下加熱50分鐘。將溶劑移除，將殘留物用急速層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(100 mg，34%)。MS (ESI): 837 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.46分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。

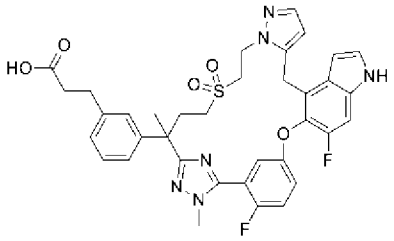
3-[3-[21-(苯磺醯基)-24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯及其區域異構物3-[3-[22-(苯磺醯基)-25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜己環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之混合物

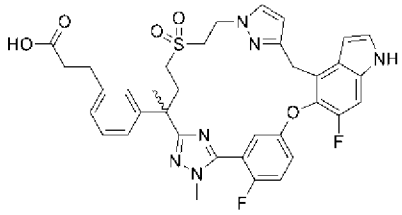


【1103】 步驟D：向步驟C產物(300 mg，0.358 mmol)在 甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(783 mg，0.72 mmol)在過氧化氫(30%，1 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和亞硫酸鈉(2 x 10 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用矽膠管柱層析法純化，得到呈不可分離之混合物之標題化合物(270 mg，88%)。MS (ESI): 869 *m/z* $[M+H]^+$。滯留時間：2.31分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

化合物99：3-[3-(25,31-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-27-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,22,33-六氮雜己環[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]-三十三碳-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-十一烯-6-基)苯基]丙酸及

化合物100A及100B：3-[3-(24,30-二氟-3,6-二甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,21,32,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2





第一溶析物：鏡像異構物1
第二溶析物：鏡像異構物2

【1104】 步驟E：將步驟D產物(0.31 mmol，270 mg)及0.2 M氫氧化鋰溶液(在甲醇:水:四氫呋喃 = 1:1:3中，10 mL)之混合物在室溫下攪拌4小時。將澄清溶液用15 mL 1 N鹽酸溶液酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘留物用製備型薄層層析法純化。極性較小之較小條帶命名為化合物99 (25.1 mg，11.5%)。極性較大之主要條帶係另一外消旋區域異構物(100 mg，50%)。此區域異構物使用SFC-150 (Thar,

Waters)及以下分離條件進行手性SFC：管柱：(R,R)-Whelk-O1 20*250 mm, 10 μm (Regis)；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(含0.2%氨之甲醇作為添加劑) = 50/50；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.0分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在6 ml甲醇中。進樣：1.0 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物100A (26 mg，26%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物100B (22 mg，22%)。

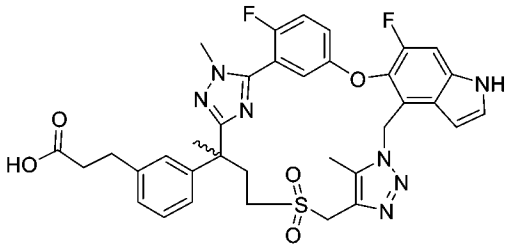
化合物99：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.05 (m, 6H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.61-3.38 (m, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.75 (s, 3H) ppm。

化合物100A：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.96分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm。

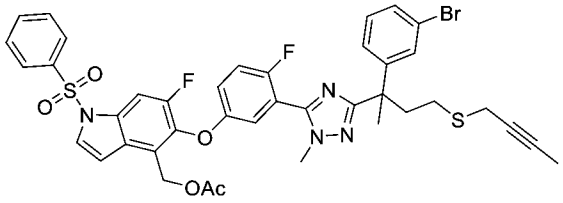
化合物100B：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.96分鐘；純度：>99% (254 nm)；(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H),

3.54-3.43 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm。

實例101. 3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-六氮雜已環-[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



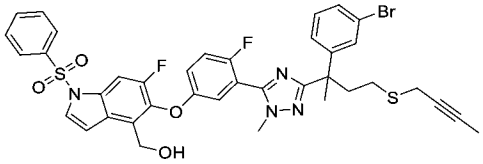
乙酸(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【1105】 步驟A：向乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽(中間物14-6，4.78 g，6.17 mmol)在無水吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)-N',2-二甲基丁烷醯肼(中間物69-10，2.4 g，6.17 mmol)及硫酸鎂(3 g)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫。將溶液用0.5 N鹽酸酸化，調節至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.7 g，64%)。MS (ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.22分鐘；純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

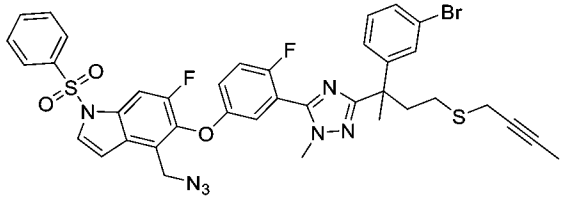
(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-

基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲醇



【1106】 步驟B：向步驟A產物(3.7 g，3.95 mmol)在乙醇(50 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.64 g，11.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物倒入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0至45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3.0 g，77%)。MS (ESI): 791, 793 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.40分鐘；純度：85% (214 nm) (LC-MS方法012)。

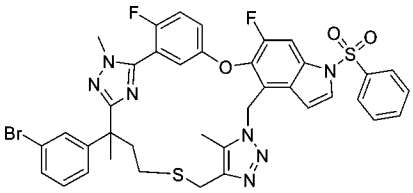
4-(疊氮基甲基)-5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-(丁-2-炔-1-基硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚



【1107】 步驟C：向步驟B產物(3 g，3.22 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(981 mg，6.44 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide) (2.66 g，9.66 mmol)。將反應混合物加熱至回流且攪拌16小時，倒入飽和氯化銨(50 mL)中，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動矽膠管柱層析法(用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(2.6 g，91%)。MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.58分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法012)。

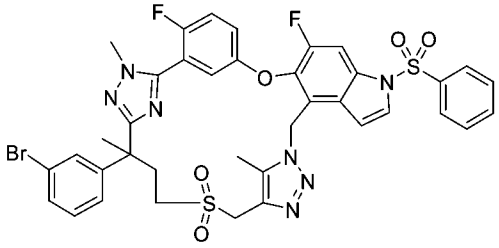
20-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-

1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯



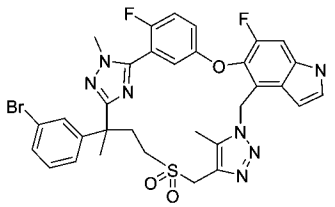
【1108】 步驟D：向步驟C產物(2.6 g，2.93 mmol)在甲苯(350 mL)中之攪拌溶液中添加氯(1,5-環辛二烯)(五甲基環戊二烯基)釕(223 mg，0.586 mmol)。將反應混合物在氮氣下加熱至65°C且攪拌16小時，然後濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.3 g，52%)。MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.38分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法012)。

20-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯9,9-二氧化物



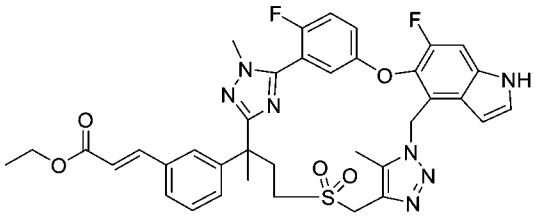
【1109】 步驟E：向步驟D產物(1.2 g，1.4 mmol)在甲醇(120 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(2.4 g，19.4 mmol)在12 mL過氧化氫(30%在水中)中之溶液。將反應在室溫下攪拌3小時且濃縮。將殘留物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(1.1 g，87%)。MS (ESI): 848, 850 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.25分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法012)。

6-(3-溴苯基)-23,29-二氟-3,6,31-三甲基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯9,9-二氧化物



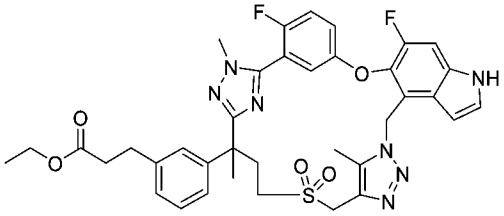
【1110】 步驟F：向步驟E產物(1.1 g，0.139 mmol)在甲醇(15 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(146 mg，3.65 mmol)。將反應在室溫下攪拌15小時。將溶劑移除。將殘留物用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之粗標題化合物(830 mg，87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI): 708, 710 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.08分鐘；純度：90% (214 nm) (LC-MS方法012)。

(E)-3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜已環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



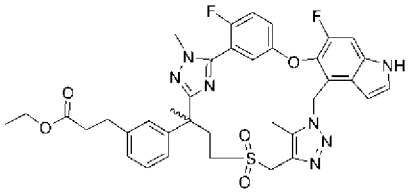
【1111】 步驟G：向步驟F產物(830 mg，1.05 mmol)在1,4-二噁烷(16 mL)及水(4 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(304 mg，1.27 mmol)、碳酸銫(687 mg，2.11 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(86.1 mg，0.105 mmol)。將混合物在100℃下攪拌4小時，然後冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用自動急速層析法(含5-90%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(516 mg，60%)。MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.07分鐘；純度：89% (214 nm)；(LC-MS方法012)。

3-[3-(23,29-二 氟-3,6,31-三 甲 基-9,9-二 側 氧 基-25-氧 雜-9λ6-硫 雜-3,4,12,13,14,20,32-七 氮 雜 己 環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三 十 二 碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1112】 步驟H：向步驟G產物(516 mg，0.631 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加活性碳載鈀(10%，80 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌4小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(490 mg，95%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.82分鐘；純度：89% (214 nm)；(LC-MS方法003)。

3-[3-(23,29-二 氟-3,6,31-三 甲 基-9,9-二 側 氧 基-25-氧 雜-9λ6-硫 雜-3,4,12,13,14,20,32-七 氮 雜 己 環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]三 十 二 碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯之鏡像異構物1及2

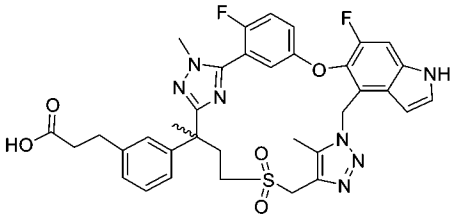


第一溶析物，鏡像異構物1
第二溶析物，鏡像異構物2

【1113】 步驟I：外消旋步驟H產物(520 mg，0.63 mmol)使用SFC-80 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：WHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：11.0分鐘；樣品溶液：520 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物命名為鏡像異構物1 (150 mg，31%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (214

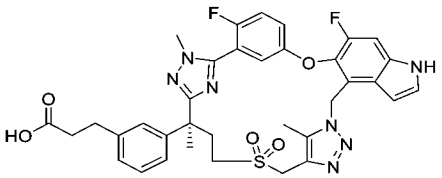
nm) (LC-MS方法012)。第二溶析物命名為鏡像異構物2 (130 mg，27%)。MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物101A：3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜己環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1



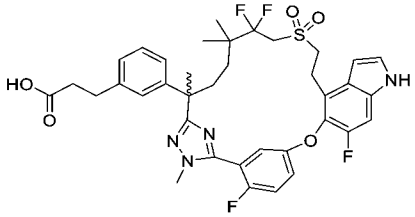
【1114】 步驟J：向步驟I產物之鏡像異構物1 (第一溶析物，130 mg，0.175 mmol)在甲醇(4 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(22 mg，0.524 mmol)在水(1 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌8小時，然後濃縮。將殘留物溶解在水(20 mL)中，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，85%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.80-5.65 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。

化合物101B：3-[3-(23,29-二氟-3,6,31-三甲基-9,9-二側氧基-25-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,12,13,14,20,32-七氮雜己環[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-三十二碳-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物2

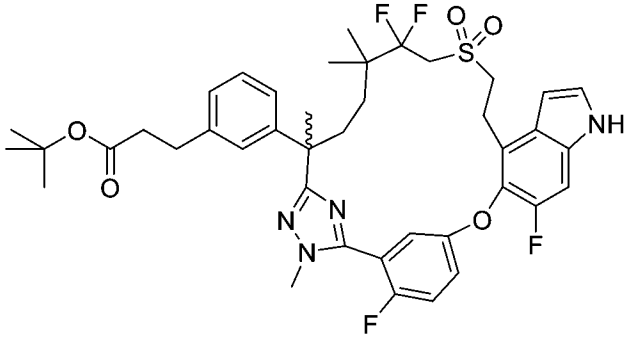


【1115】 步驟K. 步驟I產物之鏡像異構物2 (130 mg，0.175 mmol)進行如步驟J中描述之針對鏡像異構物1之相同程序。獲得呈淺黃色固體之標題化合物(110 mg，85%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.86分鐘；純度：96% (214 nm)；(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45(brs, 1H), 5.81-5.68 (m, 2H), 4.60-4.46 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。

實例102. 3-[3-(10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸三級丁酯之鏡像異構物1及2

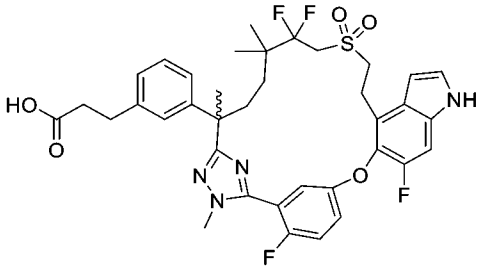


【1116】 步驟A：將步驟A中之 (2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸三級丁酯(中間物69-11，0.5 g，0.91 mmol)，使用針對實例**6**描述之反應順序(步驟A - D)製備呈外消旋混合物之標題化合物(125 mg，0.16 mmol)。此混合物使用SFC-80 (Waters)在以下分離條件下進行手性SFC分離：管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.0分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物命名為鏡像異構物1 (40 mg，30%)。第二溶析物命名為鏡像異構物2 (30 mg，23%)。

鏡像異構物1：MS (ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。

鏡像異構物2：MS (ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。

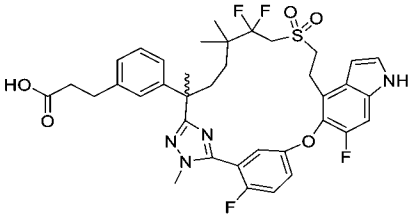
化合物102A，3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1



【1117】 步驟B：向步驟A產物之鏡像異構物1 (步驟A之第一溶析物，40 mg)在二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.4 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(33.4 mg，90%)。MS (ESI):

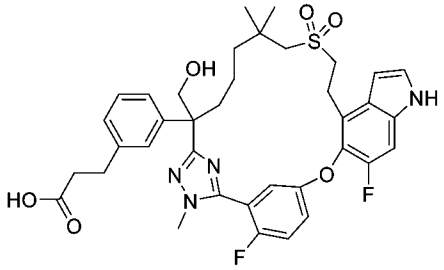
727 *m/z* [M+H]$^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.0, 1H), 3.95 (dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

化合物102B. 3-[3-[10,10,22,28-四氟-3,6,9,9-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物2

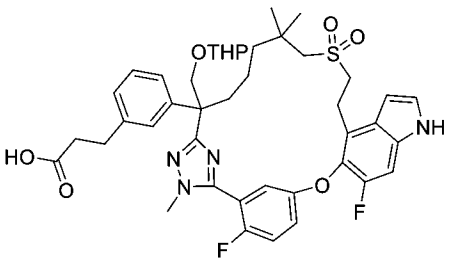


【1118】 步驟C：利用與步驟B相同之條件，自步驟A產物之鏡像異構物2 (步驟A之第二溶析物，40 mg)製備呈白色固體之標題化合物(23 mg，84%)。MS (ESI): 727 *m/z* [M+H]$^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法011)。手性HPLC純度：>99%。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm。

實例103. 3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

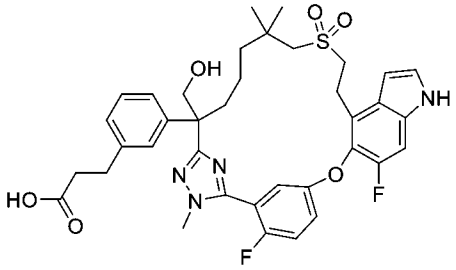


3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



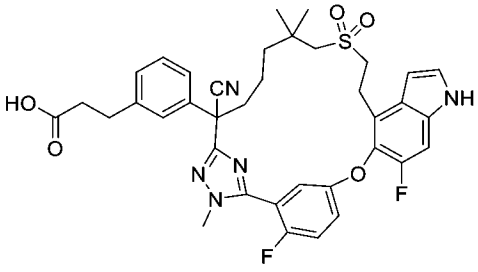
【1119】 步驟A：將步驟A中之2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物107，4.2 g，6.7 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至G)製備呈白色固體之標題化合物(630 mg)。MS (ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：2.14分鐘；純度：85% (214 nm) (LC-MS方法023)。

化合物103：3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

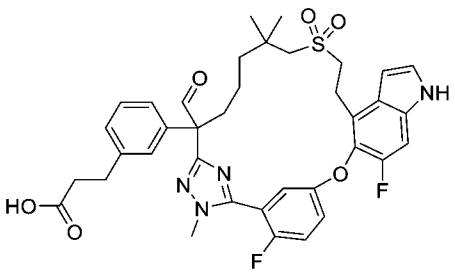


【1120】 步驟B：向步驟A產物(630 mg，0.797 mmol)在四氫呋喃(20 mL)及甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎓(601 mg，2.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(420 mg，75%)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.11, 4.07 (ABq, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 1H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例104. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

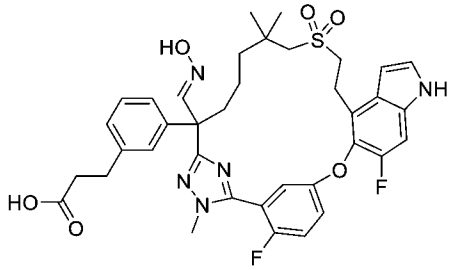


3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



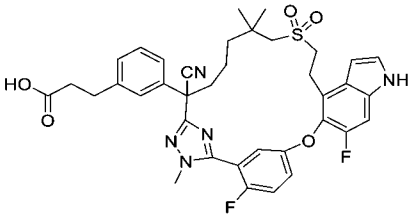
【1121】 步驟A：向3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(實例103，22 mg，0.03 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(46%，26.1 mg，0.09 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用碳酸氫鈉(20 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(20 mg，91%)。MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.84分鐘；純度：80% (214 nm) (LC-MS方法023)。

3-[3-[22,28-二氟-6-[(E)-羥基亞胺基甲基]-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



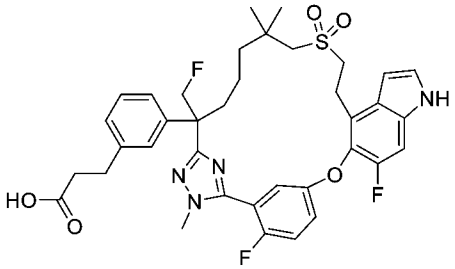
【1122】 步驟B：向步驟A產物(20 mg，0.028 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺(0.009 mL，50%在水中)。將反應在85℃下攪拌1小時。將混合物在室溫下用1M鹽酸酸化至pH約4，然後用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(20 mg，98%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.74分鐘；純度：80% (214 nm) (LC-MS方法023)。

化合物104：3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1123】 步驟C：在室溫下向步驟B產物(20 mg，0.027 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌溶液中添加丙基膦酸酐(50%在乙酸乙酯中，44 mg，0.139 mmol)。將混合物在100℃下攪拌2小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.2 mg，27%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.80分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.93-2.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

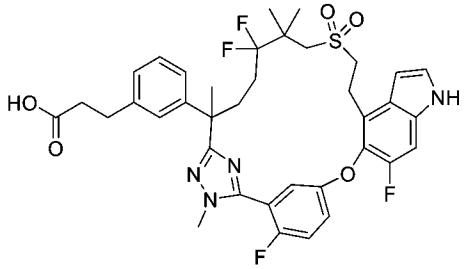
實例105. 3-[3-[22,28-二氟-6-(氟甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



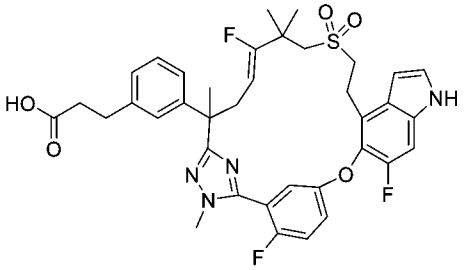
【1124】 向3-[3-[22,28-二氟-6-(羥甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-丙酸(實例103，280 mg，0.396 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(0.262 mL，1.98 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2小時，用碳酸氫鈉(50 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(58 mg，21%)。MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$；滯留時間：1.83分鐘；純度：95% (214 nm)；(LC-MS方法023)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.28-3.11 (m, 4H), 3.03 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例106. 3-[3-(9,9,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



實例107. 3-[3-[(8Z)-9,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,8,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



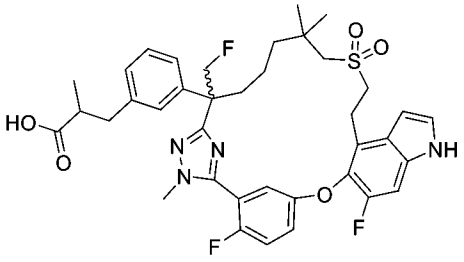
【1125】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(6,6-二氟-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,5,5-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-12，0.05 g，0.096 mmol)，在水解之後使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D及F)製備呈混合物之標題化合物。酸混合物在實例6之相應步驟F藉由製備型HPLC純化。獲得呈白色固體之主要產物第一溶析物，化合物106 (13.4 mg)。獲得亦呈白色固體之次要產物第二溶析物，化合物107 (2 mg)。

化合物106：MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.15 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm。

化合物107：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例108. 3-[3-[22,28-二氟-6-(氟甲基)-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



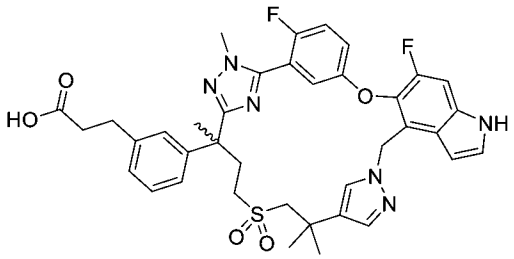
【1126】 將步驟A中之 2-((6-(3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)-2,2,6-三甲基-7-(2-(甲基-d_3)肼基)-7-側氧基庚基)磺醯基)乙酸乙酯(中間物45)更換為3-(3-(7-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-2-(氟甲基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物45-19，1.80 g，3.22 mmol)，使用針對實例1描述之反應程序順序(步驟A至步驟H)製備標題化合物。自實例1之相應步驟F獲得之外消旋酸(150 mg)使用Thar SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD；樣品溶液：150 mg溶解在甲醇(20 mL)中；注入體積：1.9 mL；溶析液：75:25 二氧化碳/異丙醇，含0.2%甲醇氨添加劑；流率：80 mL/min；柱溫：35°C；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm。第一溶析異構物，鏡像異構物1命名為化合物108A (37 mg，25%，白色固體)。第二溶析異構物，鏡像異構物2命名為化合物108B (38 mg，25%，白色固體)。

化合物108A：MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.92-2.72 (m, 4H), 2.49-2.33 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94-0/92 (m, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm。

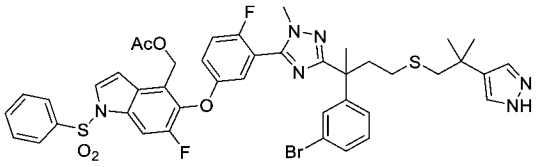
化合物108B：MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.21 (m, 3H), 7.13

(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.19-2.72 (m, 7H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

實例109. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



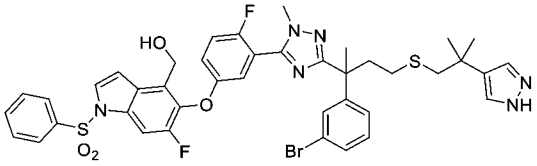
乙酸(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯



【1127】 步驟A：向2-(3-溴苯基)-N',2-二甲基-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁烷醯肼(中間物69-13，1.6 g，3.64 mmol)在吡啶(20 mL) 中之攪拌溶液中添加 乙酸(6-氟-5-(4-氟-3-(亞胺基(甲硫基)甲基)苯氧基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲酯氫碘酸鹽(中間物14-6，2.64 g，4.01 mmol)及硫酸鎂(1.6 g)。將混合物加熱至80°C且攪拌4小時，然後冷卻至室溫。將溶液在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用1 N鹽酸(2 x 50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速

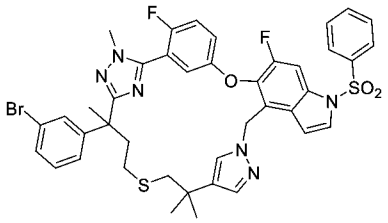
層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.6 g，49%)。MS (ESI): 903, 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法029)。

(5-(3-(3-(2-(3-溴苯基)-4-((2-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)丙基)硫基)丁-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-基)甲醇



【1128】 步驟B：向步驟A產物(1.6 g，1.77 mmol)在乙醇(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.49 g，3.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。將溶液在水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用1 N鹽酸(50 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題產物(1.2 g，79%)。MS (ESI): 861, 863 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.52分鐘，純度：83% (214 nm) (LC-MS方法029)。

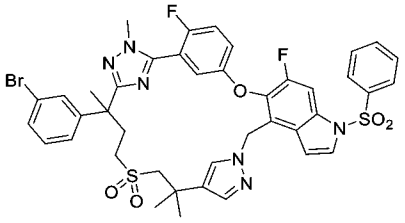
21-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11- 四甲基-26-氧雜-9-硫雜-3,4,14,15,21,33-六 氮 雜 己 環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三 十 三 碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯



【1129】 步驟C：向步驟B產物(1.2 g，1.4 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加氰基亞甲基三丁基磷烷(1.68 g，7 mmol)。將混合物在110°C下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(430 mg，37%)。MS (ESI): 843, 845

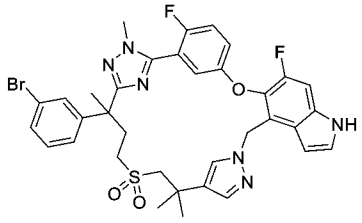
m/z [M+H]$^+$，滯留時間：2.62分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法012)。

21-(苯磺醯基)-6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



【1130】 步驟D：向步驟C產物(0.43 g，0.5 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(0.2 g)在過氧化氫(2 mL，30%在水中)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌4小時，用水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.36 g，81%)。MS (ESI): 875, 877 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.33分鐘，純度：87% (254 nm) (LC-MS方法012)。

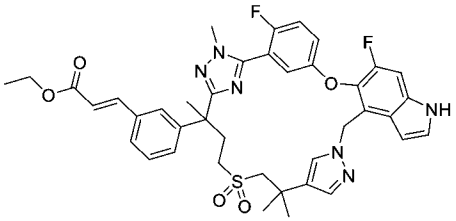
6-(3-溴苯基)-24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯9,9-二氧化物



【1131】 步驟E：向步驟D產物(360 mg，0.41 mmol)在甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(51.7 mg，1.23 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(20 mL)稀釋，用1 N鹽酸調節pH至5-6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純

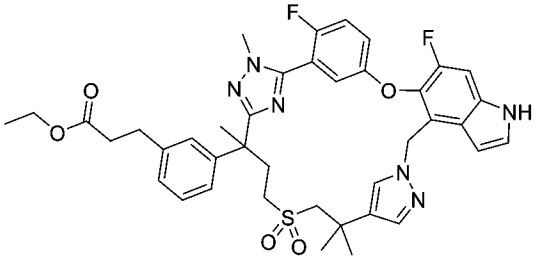
化，得到標題化合物(230 mg，76%)。MS (ESI): 735, 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.43分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1132】 步驟F：向步驟E產物(150 mg，0.2 mmol)在二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(92 mg，0.4 mmol)、碳酸銫(133 mg，0.4 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (15 mg，0.02 mmol)。將混合物在100℃下攪拌3小時，然後冷卻至室溫，用水(10 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(120 mg，78%)。MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.43分鐘，純度：73% (214 nm) (LC-MS方法014)。

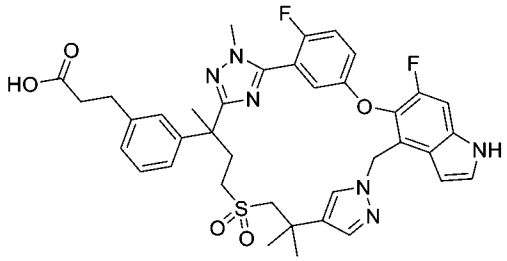
3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1133】 步驟G：向步驟F產物(120 mg，0.15 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌

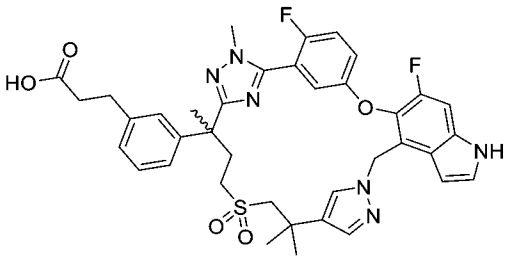
溶液中添加活性碳載鈀(10%，100 mg)。將混合物在氫氣球下在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(120 mg，99%)。MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.41分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法014)。

3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸



【1134】 步驟H：向步驟G產物(120 mg，0.15 mmol)在甲醇(2 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(18 mg，0.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。將反應溶液用水(20 mL)稀釋，且用1 N鹽酸將pH調節至5-6。將懸浮液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(100 mg，85%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.27分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法014)。

化合物109A及109B：3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸之鏡像異構物1及2

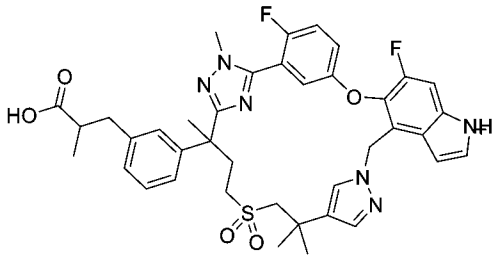


【1135】 步驟I：外消旋步驟H產物(100 mg)使用SFC-150 (Thar, Waters)在以下分離條件下進行手性SFC：管柱：R'R WHELK 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 40/60；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物109A (35 mg，35%)。第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物109B (35 mg，35%)。

化合物109A：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.25分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法014)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm。

化合物109B：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.25分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法14)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm。

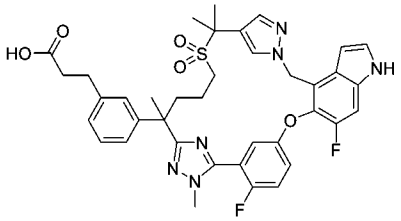
實例110. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-9,9-二側氧基-26-氧雜-9λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環-[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



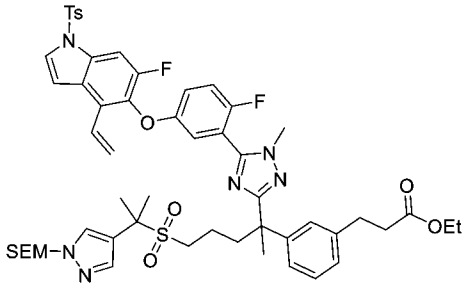
【1136】 將步驟E中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(50 mg，0.2 mmol)，使用針對實例109A及109B描述之反應程序順序(步驟A至H)製備標題化合物110 (10 mg)。

化合物110：MS (ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.56-5.68 (m, 1H), 5.40-5.52 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

實例111. 3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸

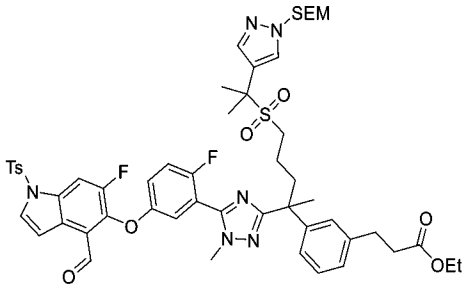


3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1137】 步驟A：向3-(3-(2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)-丙酸乙酯(中間物112，5.43 g，6 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-5-((6-氟-1-甲苯磺醯基-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-3，3.0 g，6 mmol)。將混合物在75°C下攪拌3小時，然後用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽酸(1 M，2 x 100 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.4 g，40%)。MS (ESI): 1055 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.56分鐘，純度：90% (214 nm) (LC-MS方法022)。

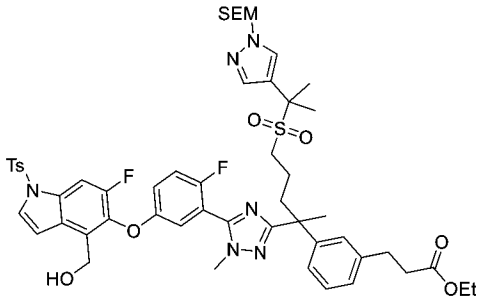
3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-甲醯基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1138】 步驟B：向步驟A產物(150 mg，0.15 mmol)在6 mL丙酮及2 mL水中之攪拌溶液中添加四氧化鋨(0.14 mL，0.04 M在水中)及高碘酸鈉(60 mg，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗標題化合物

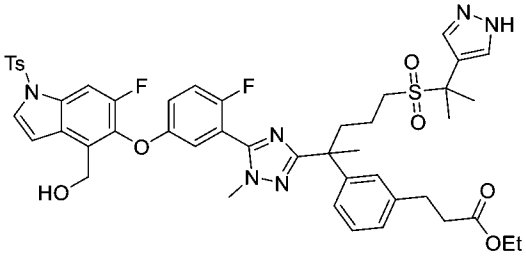
(150 mg)。MS (ESI): 1057 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.73分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法014)。

3-(3-(2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-((2-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1139】 步驟C：向步驟B產物(1.8 g，1.7 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中添加一滴甲醇，然後添加硼氫化鈉(129 mg，3.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用飽和氯化銨(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化，得到標題化合物(605 mg，35%，2個步驟)。MS (ESI): 1059 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法031)。

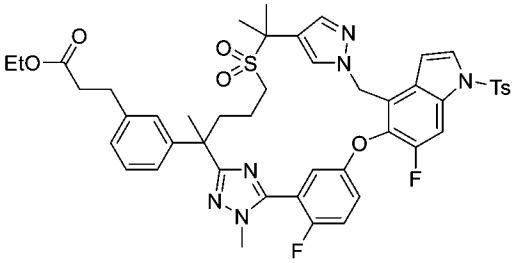
3-(3-(5-((2-(1H-吡唑-4-基)丙-2-基)磺醯基)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-4-(羥甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



【1140】 步驟D：在室溫下向步驟C產物(650 mg，0.61 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加乙醚-三氟化硼錯合物(10滴)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用飽和碳酸氫鈉(5 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併

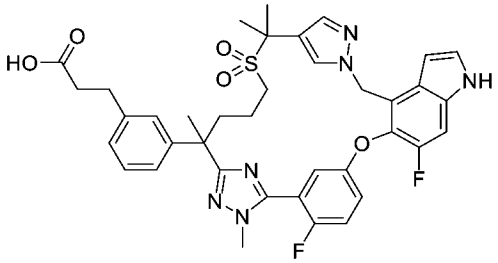
之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速層析法純化，得到呈固體之標題化合物(350 mg，60%)。MS (ESI): 929 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：87% (214 nm) (LC-MS方法022)。

3-[3-[24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-21-(對甲苯基磺醯基)-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1141】 步驟E：在25 mL微波反應瓶中向步驟D產物(200 mg，0.22 mmol)在甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三苯基-l5-膦亞基)乙腈(0.65 mmol，200 mg)。將混合物在微波反應器中在150℃下加熱50分鐘。將溶劑經由蒸發移除。殘留物藉由急速層析法純化，得到呈固體之標題化合物(40 mg，25%)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：60% (214 nm) (LC-MS方法022)。

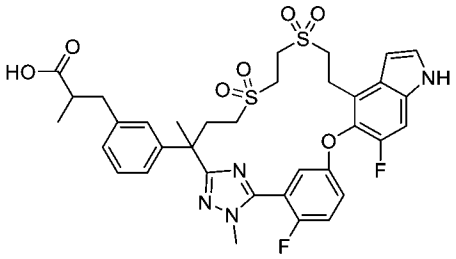
化合物111：3-[3-(24,30-二氟-3,6,11,11-四甲基-10,10-二側氧基-26-氧雜-10λ6-硫雜-3,4,14,15,21,33-六氮雜己環[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-三十三碳-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-十一烯-6-基)苯基]丙酸



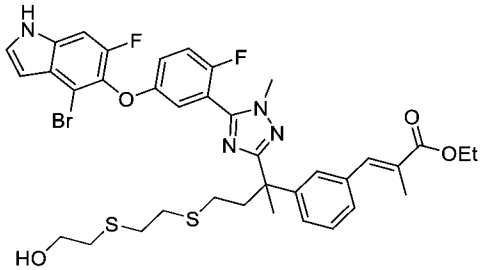
【1142】 步驟F：將步驟E產物(85 mg，0.1 mmol)及0.2 M氫氧化鋰(甲醇:水:四氫呋喃 = 1:1:3，2 mL)之混合物在45℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫且用14 mL 1 N鹽酸酸化。將混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取

物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型薄層層析法純化，得到呈白色固體之標題化合物(30.2 mg，44%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.26分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法031)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46–7.33 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 3H), 6.86 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H) ppm。

實例112. 3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



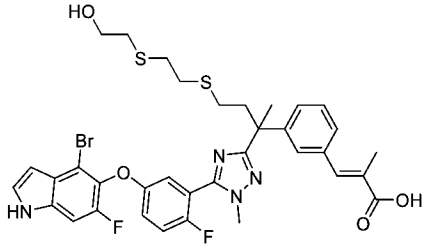
(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯



【1143】 步驟A：向(E)-3-(3-(4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物114，0.815 g，1.79 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，1.13 g，2.15 mmol)及硫酸鎂(2 g)。

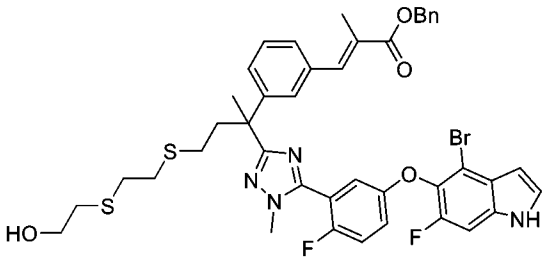
將混合物在85°C下攪拌隔夜且冷卻至室溫。將溶液在水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物(2 x 50 mL)合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(0.9 g，64%)。MS (ESI): 785, 787 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：72% (254 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸



【1144】 步驟B：將步驟A產物(0.9 g，1.15 mmol)及氫氧化鋰(0.2 M在四氫呋喃/甲醇/水(3:1:1)中) (9 mL)之混合物在室溫下攪拌2小時。將澄清溶液用1 N鹽酸酸化，且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(410 mg，47%)。MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.39分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法014)。

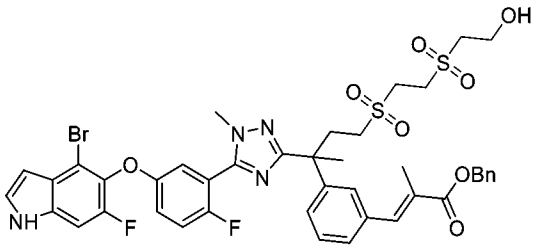
(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)硫基)乙基)硫基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯



【1145】 步驟C：向步驟B產物(410 mg，0.541 mmol)及溴化苄(111 mg，0.649 mmol)在丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(150 mg，1.08 mmol)。將

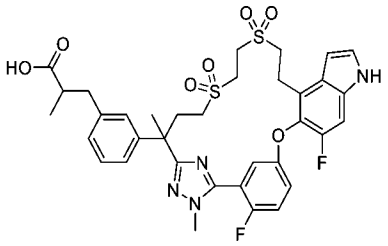
混合物回流2小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.25 g，54%)。MS (ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：82% (214 nm) (LC-MS方法014)。

(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)磺醯基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯



【1146】 步驟D：向步驟C產物(250 mg，0.295 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加四水合鉬酸銨(0.4 g，0.324 mmol)在過氧化氫(30%在水中，2 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌15分鐘，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈油狀物之標題化合物(240 mg，89%)。MS (ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.18分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法014)。

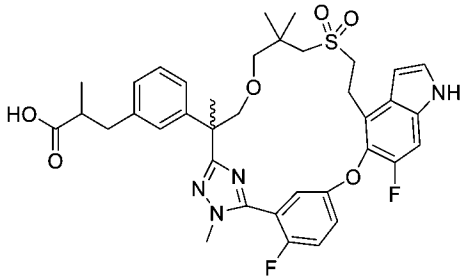
化合物112：3-[3-(22,28-二氟-3,6-二甲基-9,9,12,12-四側氧基-24-氧雜-9λ6,12λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1147】 步驟E：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟

苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-((2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)磺醯基)丁-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸苄酯(此實例之步驟D產物，170 mg，0.186 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(4.2 mg)。MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法011)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 3H), 3.51-3.37 (m, 6H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例113. 3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



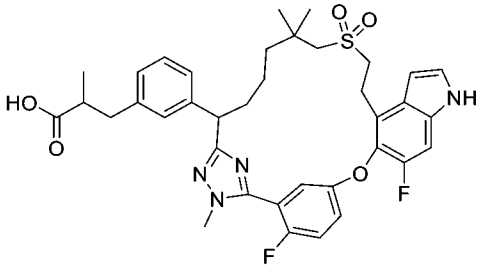
【1148】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(3-(3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-丙-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物115，1.2 g，2.4 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。自實例6之相應步驟D獲得之外消旋乙酯(450 mg，0.612 mmol)在以下條件下進行手性SFC：儀器：SFC-200 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為

添加劑) = 75/25；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：450 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (130 mg，29%，白色固體)進一步水解為化合物113A (102 mg，82%，白色固體)。利用實例6之步驟F中描述之條件，使第二溶析物，鏡像異構物2 (125 mg，28%，白色固體)進一步水解為化合物113B (99.6 mg，83%，白色固體)。

化合物113A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

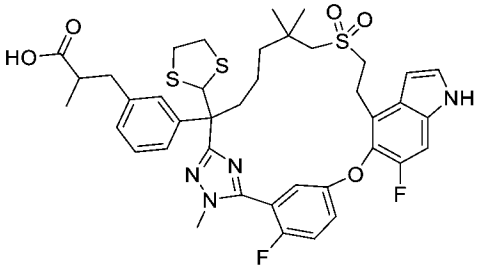
化合物113B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H) ppm。

實例114. 3-[3-(22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

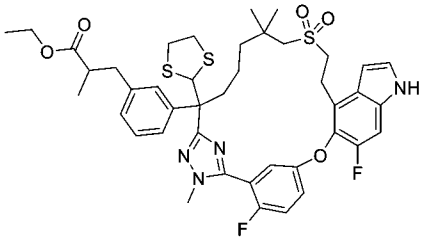


【1149】 向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，50 mg，0.0669 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(28.1 mg，0.669 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，用水(10 mL)稀釋，且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，32%)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (bs, 1H), 11.35 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 1.00-0.98 (m, 6H) ppm。

實例115. 3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

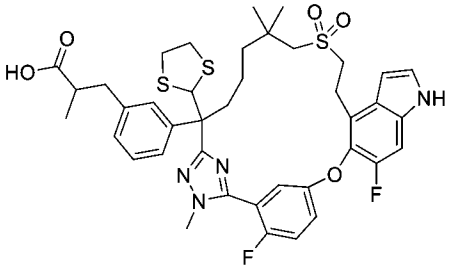


3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



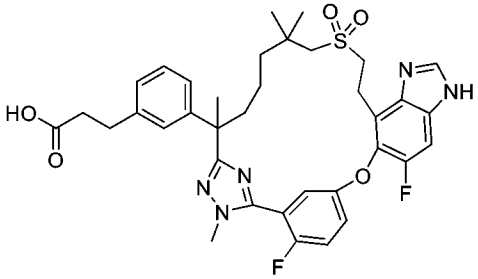
【1150】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，100 mg，0.134 mmol)及1,2-乙二硫醇(0.0337 mL，0.402 mmol)在二氯甲烷(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合乙醚(0.0446 mL，0.362 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和碳酸氫鈉(150 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(60 mg，54%)。MS (ESI): 823 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

化合物115：3-[3-[6-(1,3-二硫戊環-2-基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

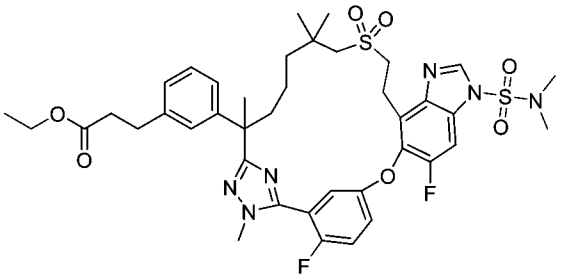


【1151】 步驟B：向步驟A產物(60 mg，0.0729 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(30.6 mg，0.729 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將懸浮液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，86%)。MS (ESI): 795 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法028)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.16 (m, 8H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.31-3.09 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 8H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例116. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

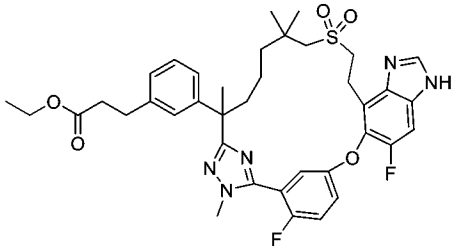


3-[3-[19-(二甲基胺磺醯基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1152】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)-磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5，0.45 g，0.722 mmol)且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1-(N,N-二甲基胺磺醯基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-11，0.844 g，0.866 mmol)，使用如實例6中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(20 mg)。MS (ESI): 827 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘，純度：70% (214 nm) (LC-MS方法012)。

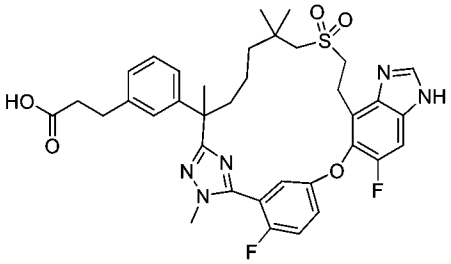
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1153】 步驟B：向步驟A產物(20 mg，0.0153 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加濃鹽酸(0.1 mL)。將反應混合物在40°C下攪拌4小時且冷卻至室溫。將溶液在(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)之間分配。將分離之有機相與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水(5 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(15 mg，79%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘，

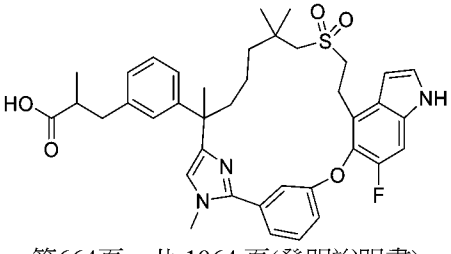
純度：58% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物116：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

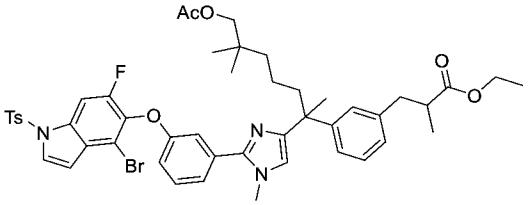


【1154】 步驟C：向步驟B產物(15 mg，0.0121 mmol)在甲醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.52 mg，0.0363 mmol)在水(0.5 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌5小時。將混合物用1 M鹽酸中和至pH約4且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.7 mg，8%)。MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (bs, 1H) 8.24 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm。

實例117. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

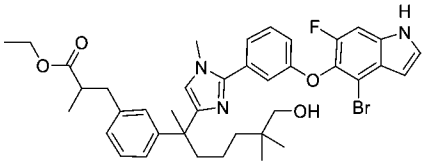


3-(3-(7-乙醯氧基-2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1155】 步驟A：向3-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-N-甲基苯甲脒(中間物117，1.9 g，3.69 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加3-(3-(8-乙醯氧基-1-溴-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物17-13，1.8 g，3.69 mmol)及碳酸氫鈉(0.62 g，7.38 mmol)。將混合物在45℃下攪拌48小時，然後增加至80℃持續16小時。將溶液冷卻至室溫，且在120 mL水及乙酸乙酯(120 mL)之間分配。將分離之有機層與另外兩份乙酸乙酯萃取物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯＝2:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(1.2 g，36%)。MS (ESI): 914 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。

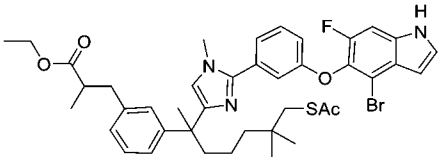
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-羥基-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1156】 步驟B：向步驟A產物(1.2 g，1.31 mmol)在甲醇(25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.73 g，5.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後倒入200 mL水中。將形成之沉澱藉由過濾收集，得到呈淺黃色固體之標題化合物(0.84 g，89%)。MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：89% (214 nm) (LC-MS方法003)。

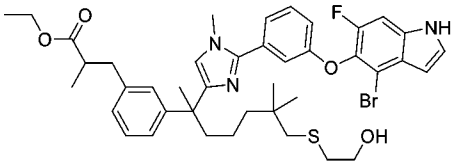
3-(3-(7-(乙醯基硫基)-2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-

1H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1157】 步驟C：向三苯基膦(920 mg，3.51 mmol)在四氫呋喃(30 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(706 g，3.51 mmol)。將混合物在0°C下攪拌直至觀察到形成白色固體(15-30分鐘)，然後用步驟B產物(0.84 g，1.17 mmol)及硫乙酸(267 mg，3.51 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後升溫至室溫持續1小時，且用150 mL水淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(710 mg，78%)。MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘，純度：80% (214 nm) (LC-MS方法003)。

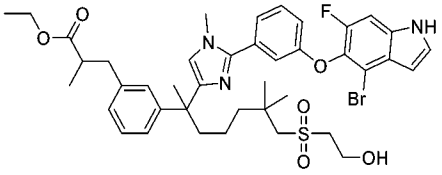
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)硫基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1158】 步驟D：向步驟C產物(0.75 g，0.967 mmol)在乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴乙-1-醇(240 mg，1.93 mmol)及乙醇鈉(132 mg，1.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用100 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(480 mg，64%)。MS (ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.68分鐘，純度：88% (254 nm) (LC-MS方法003)。

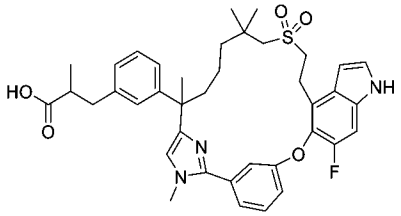
3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-

((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1159】 步驟E：向步驟D產物(480 mg，0.618 mmol)在甲醇(25 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(960 mg，4.90 mmol)及過氧化氫(30%在水中，4.8 mL)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後倒入水(80 mL)中且過濾。收集之沉澱藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇＝30:1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(320 mg，64%)。MS (ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.62分鐘，純度：77% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

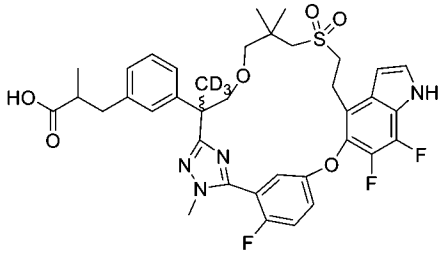
化合物117：3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1160】 步驟F：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為3-(3-(2-(2-(3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)-磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(此實例之步驟E產物，320 mg，0.395 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D及F)製備呈淺黃色固體之標題化合物(45.2 mg)。MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.51-11.48 (m, 1H), 7..48-7.34 (m, 5H), 7.06-6.93 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.12-3.05

(m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.02 (dt, *J* =10.0, 2.0 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* =12.4, 2.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.27-1.11 (m, 3H), 1.04-0.92 (m, 9H) ppm。

實例118. 2-甲基-3-[3-[21,22,28-三氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-8,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之鏡像異構物1及2



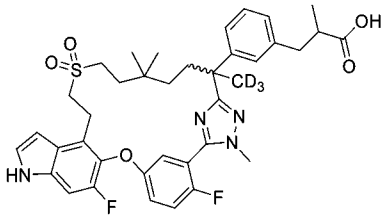
【1161】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(2-((3-((2-羥乙基)磺醯基)-2,2-二甲基丙氧基)甲基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基-丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58，1.26 g，2.50 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.45 g，2.66 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。使相應步驟E之第一溶析物水解以得到化合物118A (141 mg，90%)。使相應步驟E之第二溶析物水解以得到化合物118B (150 mg，93%)。

化合物118A：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法009)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.36 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 4H), 6.65-6.63 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 0.95 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz,

3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

化合物118B：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法009)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 4H), 6.64 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 0.95 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm。

實例119. 3-[3-[22,28-二氟-3,9,9-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



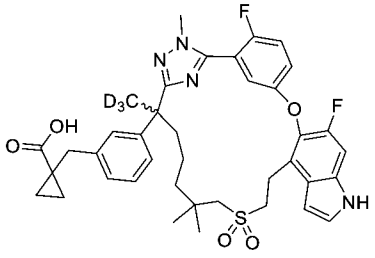
【1162】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-5,5-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-14，1.3 g，2.67 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。相應步驟E中之手性SFC條件如下：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5分鐘；樣品溶液：400 mg溶解在20 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：2 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (96 mg)水解，得到酸性化合物119A (85 mg，90%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (91 mg)水解，得到化合物119B (82 mg，92%)，如相應步驟

G中描述。

化合物119A：MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.63-2.25 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.63 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H) ppm。

化合物119B：MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.60-2.52 (m,2H), 2.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.09-1.06(m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H), 0.29 (s, 3H) ppm。

實例120. 1-[[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



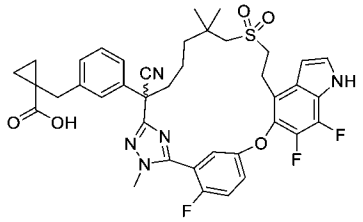
【1163】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-2-(2-甲基肼-1-羰基)庚-2-基-1,1,1-d3)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，0.47 g，0.94 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。相應步驟E中之手性SFC條件如下：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.8分鐘；樣品溶液：240 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：0.8 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (89 mg)水解，得到酸性化合物120A (63 mg，73%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (95 mg)水解，得到化合物120B (64 mg，68%)，如相應步驟G中描述。

化合物120A：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.18 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 2H) ppm。

化合物120B：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.16 (dt, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 3H),

1.07 (s, 3H), 0.72-0.69 (m, 2H) ppm。

實例121. 1-[[3-(6-氰基-21,22,28-三氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



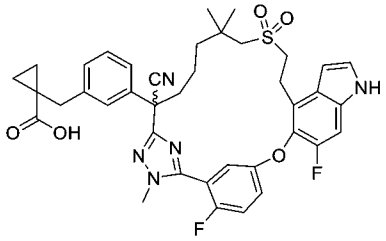
【1164】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，700 mg，1.16 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，757 mg，1.39 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例20之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(240 mg) 進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OX 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.5分鐘；樣品溶液：250 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (60 mg)水解，得到酸性化合物121A (50 mg，84%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (60 mg)水解，得到化合物121B (49 mg，84%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物121A：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99%

(214 nm)。(LC-MS方法003)。手性純度：98.8%在2.44分鐘(e.e.%＝97.6%，AS-H 20%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；流率：4 mL/min；溫度：40°C；PB：120 bar)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 5H), 6.68 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.75-0.65 (m, 2H) ppm。

化合物121B：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。手性純度：99.75%在1.59分鐘(e.e.%＝99.5%，AS-H 20%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；流率：4 mL/min；溫度：40°C；PB：120 bar)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.68 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.11-2.03 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.76-0.65 (m, 2H) ppm。

實例122. 1-[[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



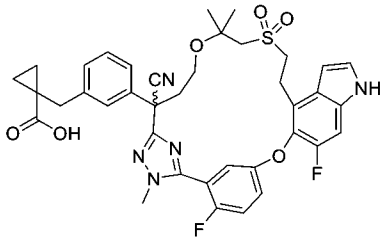
【1165】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-

(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-15，1.0 g，1.66 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：0.8 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (120 mg，手性純度：100%在1.027分鐘，e.e.% = 100%；Acq. 方法設定：OZ 45%甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑)；運行時間：3.0分鐘 PDA 286.0 nm)水解，得到酸性化合物122A (114 mg，96%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg，手性純度：99.1%在1.47 min；e.e.% = 98.2%)水解，得到化合物122B (112 mg，95%)，如相應步驟G中描述。

化合物122A：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3..08 (d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.79-0.71 (m, 2H) ppm。

化合物122B：MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.49-3.38 (m, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3..08 (d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.13-2.05 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.10 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.78-0.71 (m, 2H) ppm。

實例123. 1-[[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-9,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之鏡像異構物1及2



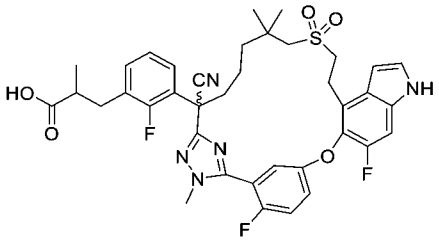
【1166】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為1-(3-(2-((苄氧基)甲基)-4-((1-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基丙-2-基)氧基)-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基丁-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物69-16，1.35 g，2.57 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (80 mg)水解，得到酸性化合物123A (30 mg，38%產率)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (70 mg)水解，得到化合物123B (13 mg，20%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物123A：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m,

1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H) ppm。

化合物123B：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H) ppm。

實例124. 3-[3-(6-氰基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-氟-苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



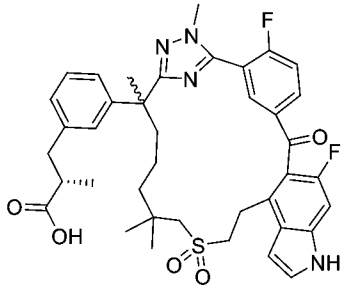
【1167】 將(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物69-8)更換為(E)-3-(3-(2-((苄氧基)甲基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯(中間物122，2.0 g，3.22 mmol)，使用針對實例20描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(200 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OX 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7

分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：0.6 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (80 mg，手性HPLC純度：e.e.% 100% (管柱：IH；移動相：80%二氧化碳/20%甲醇(0.2%甲醇氨)；流率：4 mL/min；溫度：40℃；背壓：120 bar)水解，得到酸性化合物124A (60.9 mg，79%)，如相應步驟F中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (80 mg，手性HPLC純度：e.e.% 96.8%)水解，得到化合物124B (53.8 mg，70%)，如實例20之相應步驟G中描述。

化合物124A：MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.96分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.60-1.34 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

化合物124B：MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.96分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.56-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

實例125. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



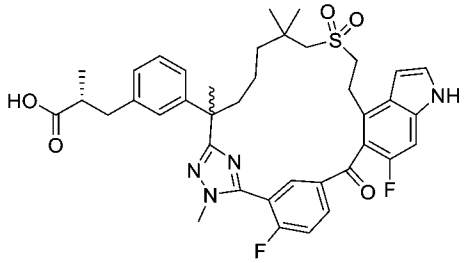
【1168】 將3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69，1.2 g，2.48 mmol)，使用針對實例30A及30B描述之反應程序順序(步驟A至B)，然後針對實例31C及31D描述之反應程序順序步驟A至C以其次序製備標題化合物。在針對實例31C及31D之相應步驟A中獲得之外消旋甲酯(300 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 45/55；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在40 mL甲醇中；注入體積：3 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (110 mg，37%)水解，得到酸性化合物125A (85 mg，79%產率)，如針對實例31C之相應步驟C中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg，40%)水解，得到化合物125B (78 mg，67%)，如針對實例31D之相應步驟C中描述。

化合物125A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =14.0, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物125B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.6, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H),

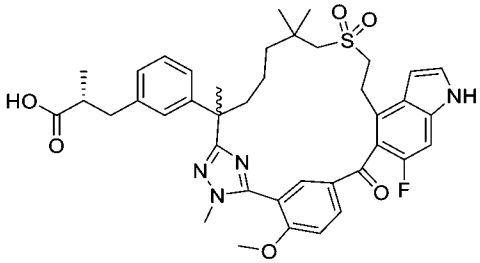
7.02-6.98 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =14.0, 1H) .60-2.54 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H).ppm。

實例126. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



及

實例127. (2R)-3-[3-(22-氟-28-甲氧基-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



【1169】 將3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-5)更換為(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-1，1.2 g，2.48 mmol)，使用針對實例30A及30B描述之反應程序順序(步驟A至B)，然後針對實例31C及31D描述之反應程序順序步驟A至C以其次序製備標題化合

物。在針對實例31C及31D之相應步驟A中獲得之外消旋甲酯(210 mg)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨) = 55/45；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7.6分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：2 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (70 mg，33%)水解，得到酸性化合物126B (11.3 mg，16%)及副產物化合物126A (33 mg，48%)(在水解條件下用甲氧基替代一個氟基形成，在此步驟中藉由製備型HPLC分離兩種產物)，如針對實例31C之相應步驟C中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (65 mg，40%)水解，得到化合物126B (10.2 mg，31%)及副產物化合物126A (36.3 mg，56%) (這兩種產物藉由製備型HPLC分離)，如針對實例31D之相應步驟C中描述。

化合物126A：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.2, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

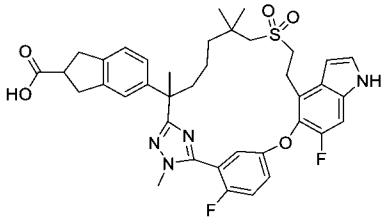
化合物127A：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =13.6, 1H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.22-

1.18 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

化合物126B：MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 9.2, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (d, *J* =13.6, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.46 (d, *J* =14.0, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H),), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

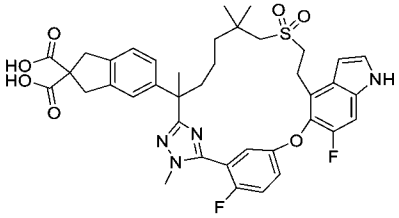
化合物127B：MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

實例128. 5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2-甲酸



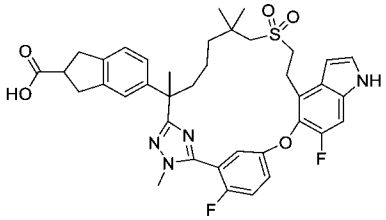
5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2,2-二甲酸



【1170】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-1,3-二氫-2H-茚-2,2-二甲酸二乙酯(中間物69-17，169 mg，0.298 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈淺黃色固體之標題化合物(43 mg)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+Na]^+$，滯留時間：2.10分鐘，純度：90% (214 nm)。(LC-MS方法021)。

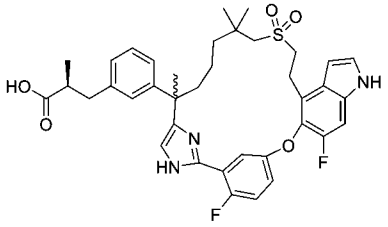
化合物128：5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)茚烷-2-甲酸



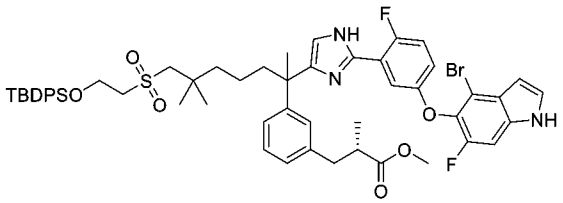
【1171】 步驟B：向步驟A產物(43 mg，0.058 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(23 mg，0.23 mmol)。將混合物在90℃下加熱15小時且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(13.5 mg，33%)。MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (brs, 1H), 11.34 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 5H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.82-2.79 (m,1H), 2.11 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.70-1.64

(m,1H), 1.59 (s,3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例129. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2

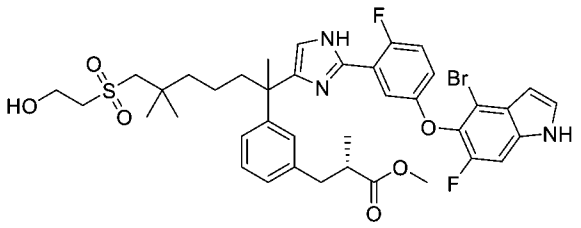


(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



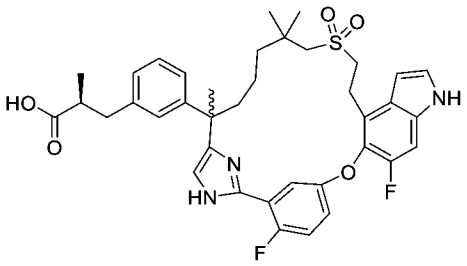
【1172】 步驟A：向(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14，22.5 g，29.1 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲脒(中間物10-6，11.8 g，35.0 mmol)及碳酸氫鈉(4.9 g，58.2 mmol)。將反應混合物在75°C下加熱3小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(20.9 g，69%)。MS (ESI): 1038, 1040 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：90% (254 nm) (LC-MS方法022)。

(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1173】 步驟B：向步驟A產物(20.9 g，20.1 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(40.2 mL，1M在四氫呋喃中，40.2 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(14.8 g，92%)。MS (ESI): 800, 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：93% (254 nm)。(LC-MS方法022)。

化合物129A及129B：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



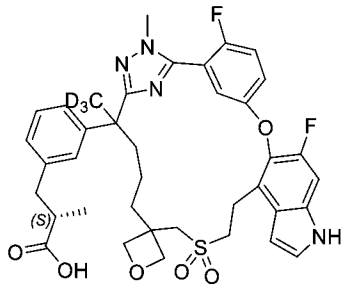
【1174】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，9 g，11.3 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(1.6 g)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇

(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 45/55；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：9.0分鐘；樣品溶液：1500 mg溶解在60 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物(580 mg，36%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物129A (413 mg，73%)，如相應步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(610 mg，38%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物129B (481.4 mg，80%)，如相應步驟F，實例6中描述。

化合物129A：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：98% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 1H) ppm。

化合物129B：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：97% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.92-0.87 (m, 1H) ppm。

實例130. (2S)-3-[3-[22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-6-(三氘代甲基)螺[24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-10,3'-氧雜環丁烷]-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



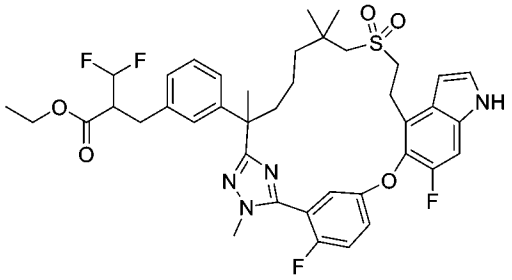
【1175】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(5-(3-(((2-羥乙基)磺醯基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)-2-(2-甲基肼-1-羰基)-戊-2-基-1,1,1-d3)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-1，513 mg，1.02 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F，步驟E (手性分離)及步驟F (酯水解)之次序進行了調換，因此對酸進行手性分離)製備標題化合物。在實例6之相應步驟F中獲得之外消旋酸(180 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 70/30；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：180 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：0.8 mL。第一溶析物(31.1 mg，17%)，鏡像異構物1命名為化合物130A；第二溶析物(33.4 mg，19%)，鏡像異構物2命名為化合物130B。

化合物130A：MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：97% (254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.34 (m, 5H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

化合物130A：MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘，純度：99%

(254 nm) (LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.38 (m, 5H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例131. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3-二氟-丙酸乙酯

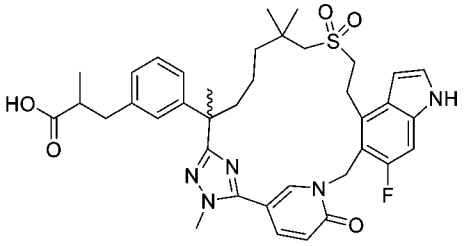


【1176】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3,3-二氟-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)丙酸乙酯(中間物69-18，750 mg，1.40 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(84.5 mg)。

化合物131：MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.34-6.01 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 5H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 10H) ppm。

實例132. 3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,26-三側氧基-12λ6-硫雜-

3,4,19,25,30-五氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,27-octaen-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



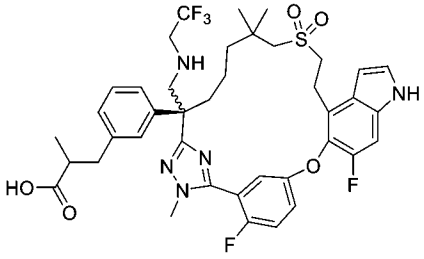
【1177】 將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1) 更換為1-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-7，790 mg，2.0 mmol)，且將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物58-6，1.0 g，2.0 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(130 mg)使用儀器SFC-150 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 75/25；流率：140 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.6分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在20 ml甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.6 mL。使第一溶析物(48 mg，37%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物132A (37 mg，77%)，如步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(50 mg，38%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物132B (28 mg，60%)，如步驟G，實例6中描述。

化合物132A：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法033)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.42

(m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.86-1,77 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 4H), 1.03 (s, 3H) ppm。

化合物132B：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法033)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 16.2, 8.1Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 4H), 1.03 (s, 3H) ppm。

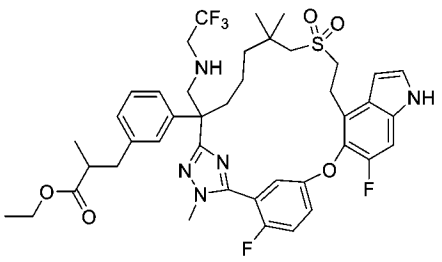
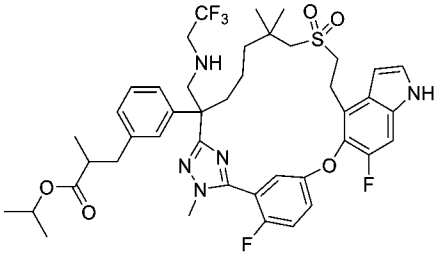
實例133. 3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

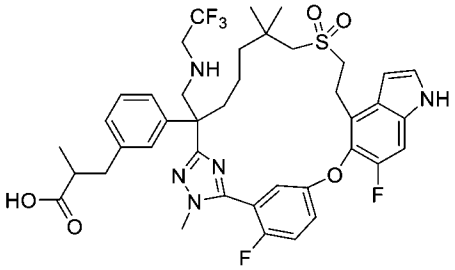
及

3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)-甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸異丙酯

【1178】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，500 mg，0.669 mmol)在1,2-二氯乙烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加異丙醇鈦(IV) (761 mg，2.68 mmol)及2,2,2-三氟乙-1-胺(199 mg，2.01 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用氰基硼氫化鈉(84 mg，1.34 mmol)處理，且再攪拌2小時。然後將混合物倒入水(25 ml)中且過濾以移除無機沉澱。將濾液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-35%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物之混合物(共350 mg)。MS (ESI) (乙酯): 830 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.34分鐘，純度：76% (214 nm)；MS (ESI) (異丙酯): 844 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.39分鐘，純度：23% (214 nm) (LC-MS方法012)。

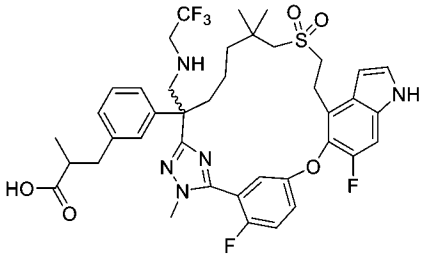
3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1179】 步驟B：向步驟A產物混合物(330 mg，0.398 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 2/2/1，5.0 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(334 mg，

7.95 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(300 mg，56%，2個步驟)。MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法012)。

化合物133A及133B：3-[3-[22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-6-[(2,2,2-三氟乙基胺基)甲基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之鏡像異構物1及2



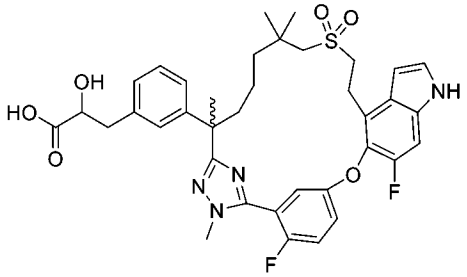
【1180】 步驟C：外消旋步驟B產物(300 mg)在以下條件下進行手性SFC：儀器：SFC-150 (Thar, Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨) = 75/25；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在32 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：0.7 mL。第一溶析物(126.8 mg，42%)，鏡像異構物1命名為化合物133A；第二溶析物(121.2 mg，40%)，鏡像異構物2命名為化合物133B。兩者均為白色固體。

化合物133A：MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。手性純度：100% (100% ee；滯留時間：1.78分鐘；手性HPLC方法：管柱：IG-3 4.6*100 mm 3 μm Processing；Acq. 方法設置：IG 20% B3；共溶劑：二氧化碳/異丙醇[1%氨(7 M在甲醇中)作為添加劑]；注入體積：7.00 μL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40℃)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.29 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.07-6.98 (m,

3H), 6.60 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 6H), 0.99-0.90 (m, 4H) ppm。

化合物133B：MS (ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法012)。手性純度：99% (98% ee；滯留時間：2.1分鐘)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.60 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 6H), 1.00-0.90 (m, 4H) ppm。

實例134. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-羥基-丙酸之非鏡像異構物1及2



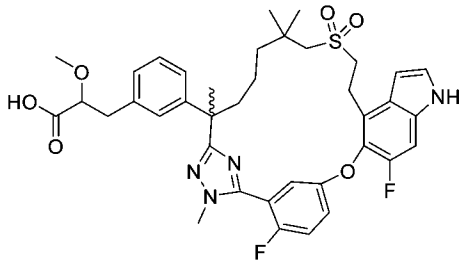
【1181】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(苄氧基)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物69-24，450 mg，0.76 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(188 mg)使用儀器SFC-80 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6

中之相應步驟E中描述：管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.0分鐘；樣品溶液：188 mg溶解在20 ml甲醇及二氯甲烷中；注入體積：0.6 mL。使第一溶析物(75 mg，40%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物134A (48.9 mg，69%，白色固體)，如步驟F，實例6中描述。使第二溶析物(73 mg，39%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物134B (64.9 mg，92%，白色固體)，如步驟G，實例6中描述。

化合物134A：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

化合物134B：MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

實例135. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲氧基-丙酸



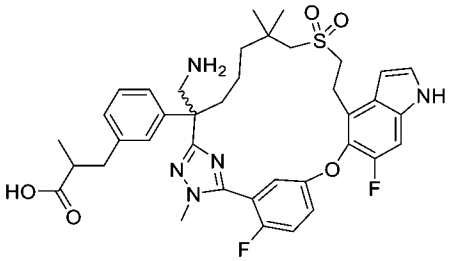
【1182】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲氧基丙酸乙酯(中間物69-25，810 mg，1.58 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋乙酯(328 mg)使用儀器SFC-150 (Thar, Waters)在以下條件下進行手性SFC分離，如在實例6中之相應步驟E中描述：管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 80/20；流率：140 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.1分鐘；樣品溶液：328 mg溶解在31 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.3 mL。使第一溶析物(151 mg，46%)，鏡像異構物1進一步水解為化合物135A (135.4 mg，94%，白色固體)，如實例6之步驟F中描述。使第二溶析物(144 mg，44%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物135B (124.3 mg，91%，白色固體)，如實例6之步驟G中描述。

化合物135A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 5H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm。

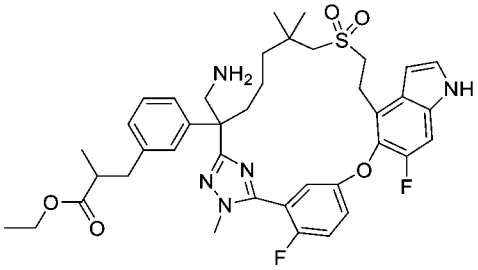
化合物135B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-

7.17 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 5H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.07 (s, 6H) ppm

實例136. 3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



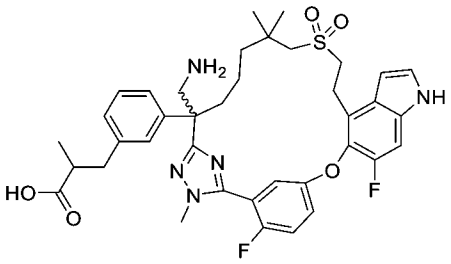
3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【1183】 步驟A：在氬氣下向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，200 mg，0.268 mmol)之攪拌溶液中添加異丙醇鈦(IV) (152 mg，0.536 mmol)及含7.0 M NH_3溶液之甲醇(8.0 ml)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用固體硼氫化鈉(20.3 mg，0.536 mmol)處理，且

再攪拌16小時。將反應混合物倒入水(20 ml)中且過濾以移除無機沉澱。將濾液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(100 mg，50%)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘，純度：82% (214 nm) (LC-MS方法004)。

化合物136A及136B：3-[3-[6-(胺基甲基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



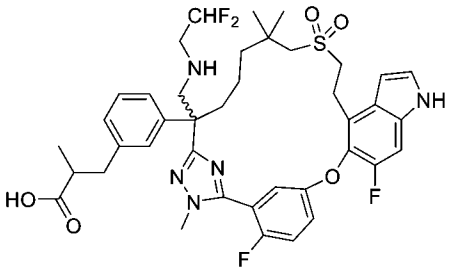
【1184】 步驟B：外消旋步驟A產物(200 mg)在以下分離條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/乙醇(0.5%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：8.0分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：1.0 ml。第一溶析物為非鏡像異構物1 (70 mg，35%，白色固體)；其手性純度為96.8% (e.e. %)。(手性HPLC條件：管柱：AS-3 4.6*100 mm 3 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(1%氨，7M氨在甲醇中作為添加劑) = 75/25；注入體積：7.5 μL；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；CST背壓：2000 psi；CST柱溫：40°C。滯留時間：2.44分鐘)。使用實例133之步驟B中描述之條件，使此非鏡像異構物1進一步水解為化合物136A (63.1 mg，94%，白色固體)。使用實例133之步驟B中描述之條件，使第二溶析物，非鏡像異構物2 (70 mg，35%，白色固體；手性純度：ee >99%；滯留時間：4.21分鐘)進一步水解為化合物136B (39.5

mg，59%，白色固體)。

化合物136A：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.54分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.92 (s, 3H) ppm。手性純度：e.e. >99%。(手性HPLC條件：管柱：AS-3 4.6*100 mm 3 μm；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)作為添加劑] = 80:20；注入體積：7.50 μl；運行時間：6.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C；滯留時間 = 2.29分鐘)。

化合物136B：MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.92 (s, 3H) ppm。手性HPLC純度：e.e. >99%，滯留時間：3.62分鐘。

實例137. 3-[3-[6-[(2,2-二氟乙基胺基)甲基]-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



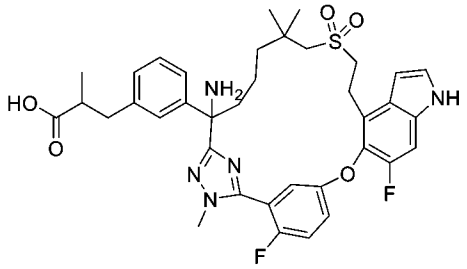
【1185】 將含7.0 M NH_3溶液之甲醇更換為2,2-二氟乙-1-胺(271 mg，3.35 mmol)，使用針對實例136A及136B描述之反應程序順序(步驟A至B)製備標題化合物。自實例136A及136B之相應步驟A獲得之外消旋乙酯(280 mg)使用以下條件進行手性HPLC純化：管柱：Chiralpak IC；管柱大小：50 mm I.D. × 250 mm L, 10 µm；樣品溶液：1.1 mg/mL在移動相中；進樣：5 mL；移動相：己烷/二氯甲烷/異丙醇 = 75/15/10(V/V/V)；流率：60 mL/min；波長：UV 214 nm；溫度：38°C。使第一溶析物，鏡像異構物1 (120 mg，43%)進一步水解為化合物137A (86.6 mg，75%)，如實例136A及136B之步驟B中描述。使第二溶析物，鏡像異構物2 (120 mg)進一步水解為137B (56 mg，48%)。

化合物137A：MS (ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.65分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.98-5.67 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 5H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.91-0.85 (m, 1H) ppm。手性純度：ee % >99%。(手性HPLC條件：分析方法：管柱：IG (4.6*250 mm 5 µm)；移動相：正己烷(0.1%三氟乙酸): IPA (0.1%三氟乙酸) = 80:20；波長：290 nm；流率：1 mL/min；溫度：40°C。滯留時間 = 10.38 min，100% (290 nm)。

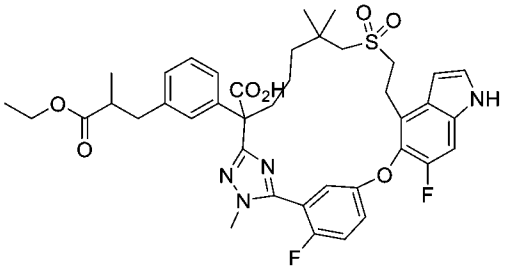
化合物137B：MS (ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),

5.95-5.64 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.98-2.77 (m, 5H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e. % >99% (手性HPLC條件：分析方法：管柱：IG (4.6*250 mm 5 μm)；移動相：正己烷(0.1% TFA) : IPA (0.1% TFA) = 80:20；波長：290 nm；流率：1 ml/min；溫度：40°C。RT = 12.85 min，100% (290 nm)。

實例138. 3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



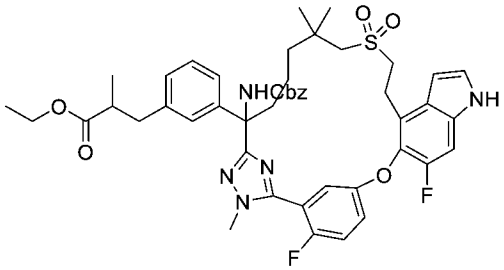
6-[3-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)苯基]-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-甲酸



【1186】 步驟A：向3-[3-(22,28-二氟-6-甲醯基-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(實例20之步驟B產物，100 mg，0.134 mmol)在1,4-二噁烷(2 mL)及水(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸二氫鉀(72.9 mg，0.536 mmol)、亞氯酸鈉(60.6 mg，0.67 mmol)及2-甲基-

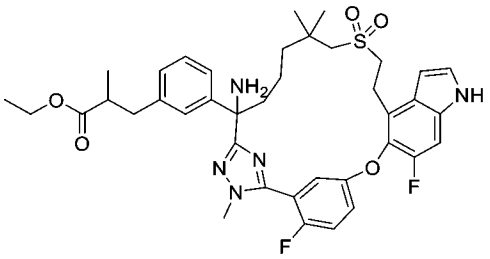
2-丁烯(0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(50 mg，49%)。MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：69% (214 nm) (LC-MS方法004)。

3-[3-[6-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



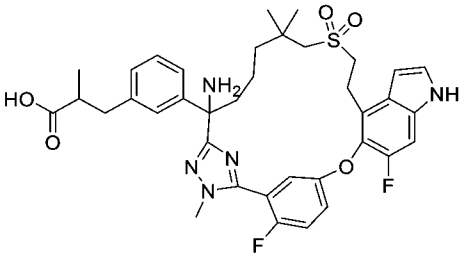
【1187】 步驟B：向步驟A產物(50 mg，0.0655 mmol)在甲苯(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(20 mg，0.197 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(27 mg，0.0983 mmol)。將混合物在110℃下攪拌2小時，然後用苯甲醇(35.4 mg，0.328 mmol)處理，且在110℃下再攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(10 mg，18%)。MS (ESI): 868 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：55% (214 nm) (LC-MS方法004)。

3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



【1188】 步驟C：向步驟B產物(10 mg，0.0115 mmol)在乙醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，5.0 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈淺黃色固體之標題化合物(9.0 mg，粗品)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：71% (214 nm) (LC-MS方法004)。

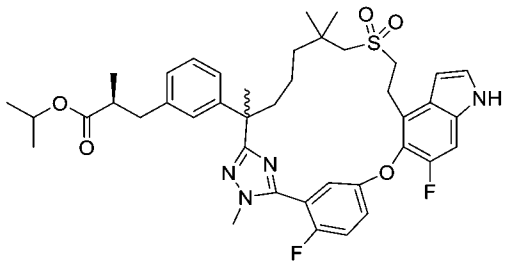
化合物138：3-[3-(6-胺基-22,28-二氟-3,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1189】 步驟D：向步驟C產物(9.0 mg，0.0123 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 2/2/1，1.0 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(10.3 mg，0.245 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.5 mg，19%，2個步驟)。MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.42-1.38 (m,

1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.10- 1.04 (m, 7H), 0.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H) ppm。

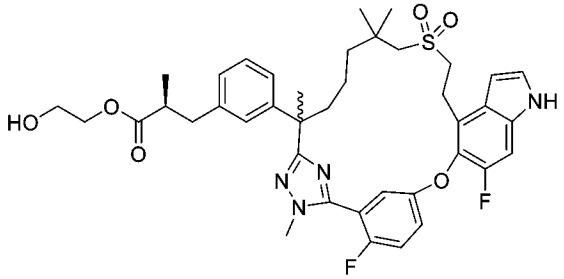
實例139. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸異丙酯之非鏡像異構物1



【1190】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，140.8 mg，0.2 mmol)在異丙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加濃硫酸(0.2 mL)。將反應混合物在70°C下加熱16小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(60 mL)溶解，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法管柱(20 g矽膠管柱；用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(133.4 mg；產率89%)。MS (ESI): 747 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.24分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-1.03 (m, 13H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例140. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-

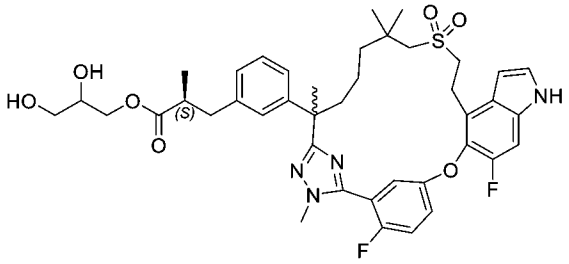
12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-羥乙酯之非鏡像異構物1



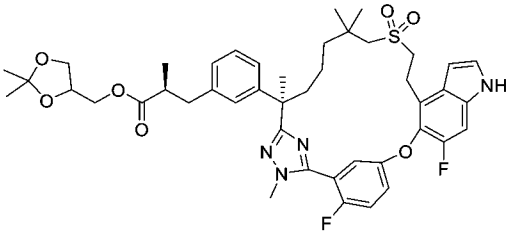
【1191】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，147 mg，0.21 mmol)及乙烷-1,2-二醇(261 mg，4.2 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(60 mg，0.3 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，濃縮且凍乾，得到呈白色固體之標題化合物(100.5 mg；產率64%)。MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.38 -3.33 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 9H) ppm。

實例141. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2,3-二羥基丙酯之非鏡像異構物1



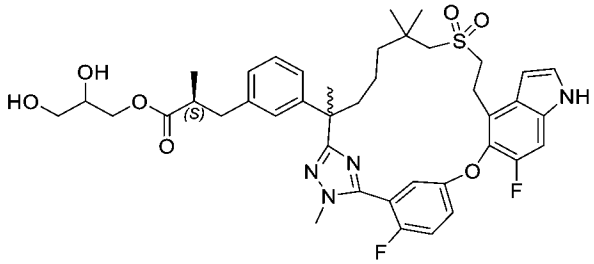
(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲酯之非鏡像異構物1



【1192】 步驟A：向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (實例7，141 mg，0.2 mmol)及(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲醇(132 mg，1.0 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(57 mg, 0.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(150 mg，產率92%)。MS (ESI): 819 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.16分鐘，純度：54% (214 nm) (LC-MS方法017)。

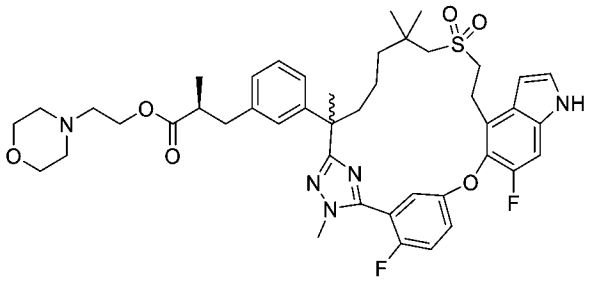
化合物141：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2,3-二羥基丙酯之非鏡像異構物1



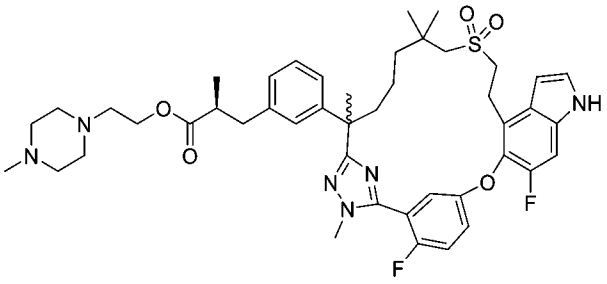
【1193】 步驟B：向步驟A產物(150 mg，0.18 mmol)在丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加5 N鹽酸(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(20 g矽膠管柱；用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(55.1 mg；39%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 5H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.14 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 10H) ppm。

實例142. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-嗎啉基乙酯之非鏡像異構物1



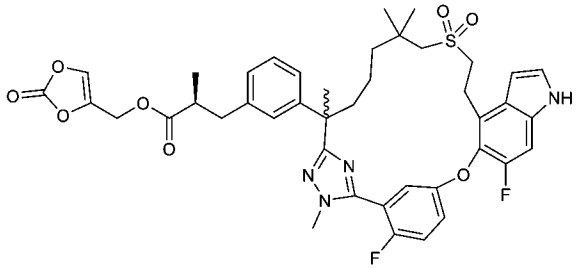
【1194】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，147 mg，0.21 mmol)及2-嗎啉基乙-1-醇(82.5 mg，0.63 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(60 mg，0.33 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用水(15 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-25%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(102.7 mg；產率64%)。MS (ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.66分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.35-7.31 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.3-2.37 (m, 4H), 2.14 (td, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 10H) ppm。

實例143. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酯之非鏡像異構物1



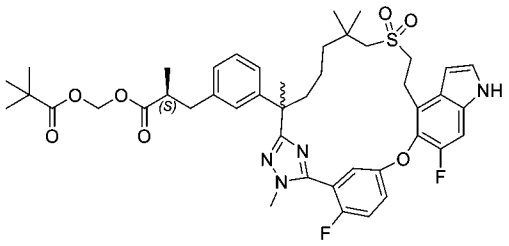
【1195】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中之攪拌溶液中添加2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙-1-醇(37 mg，0.26 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(45 mg, 0.234 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.6 mg，0.0213 mmol)。將所得之混合物在室溫下攪拌12小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到標題化合物(108 mg，60.5%)。MS (ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.28 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.2Hz, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 6H), 2.40-2.29 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 10H) ppm。

實例144. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯之非鏡像異構物1



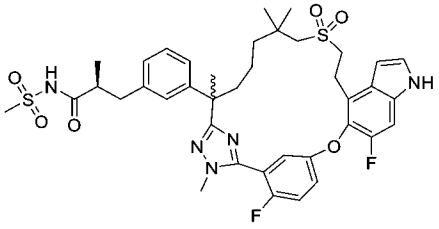
【1196】 在氬氣下向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.142 mmol)在丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中添加4-(溴甲基)-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(30 mg，0.168 mmol)及碳酸鉀(29 mg，0.210 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由矽膠層析法(用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(67 mg，58%產率)。MS (ESI): 803 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：1.98分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.88-4.83 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 3H), 2.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.29-1.13 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 10H) ppm。

實例145. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(特戊醯基氧基)甲酯之非鏡像異構物1



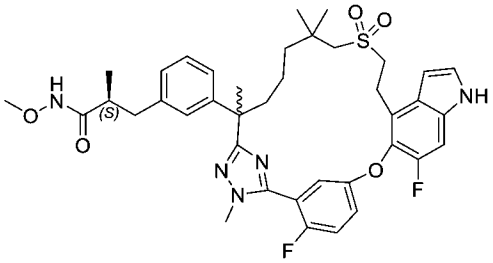
【1197】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,}23.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，1.00 eq，100 mg，0.142 mmol)在丙酮(5 mL)中之溶液中添加特戊酸氯甲酯(0.025 mL，0.173 mmol)、三乙胺(0.023 mL，0.168 mmol)及碘化鉀(2.0 mg，0.0120 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2天，然後用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。將溶劑經由蒸發移除。殘留物藉由矽膠管柱層析法用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(31 mg，25.6%)。MS (ESI): 819 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.31 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.08-1.06 (m, 10H) ppm。

實例146. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-N-甲基磺醯基-丙醯胺之非鏡像異構物1



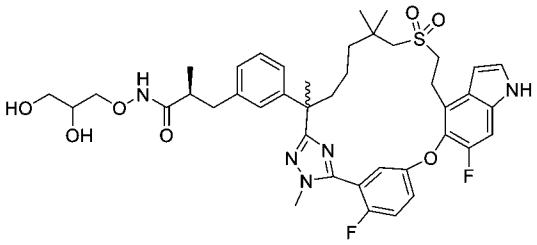
【1198】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1(實例7，100 mg，0.14 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(28.3 mg，0.28 mmol)、甲磺醯胺(20 mg，0.21 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(26 mg，0.17 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(5.1 mg，0.04 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(37 mg，37%)。MS (ESI): 782 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.34-1.19(m, 3H), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H) ppm。

實例147. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-甲氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



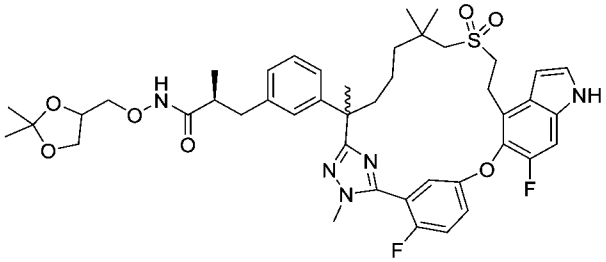
【1199】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中 添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.256 mmol)、1-羥基苯并三唑(28 mg，0.207 mmol)、*O*-甲基羥胺鹽酸鹽(35 mg，0.419 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.0040 mL，0.0232 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(81 mg，0.663 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用碳酸氫鈉溶液(10 mL)淬滅。將混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物用製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(74 mg，47%)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-0.94 (m, 7H) ppm。

實例148. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-(2,3-di羥基丙氧基)-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



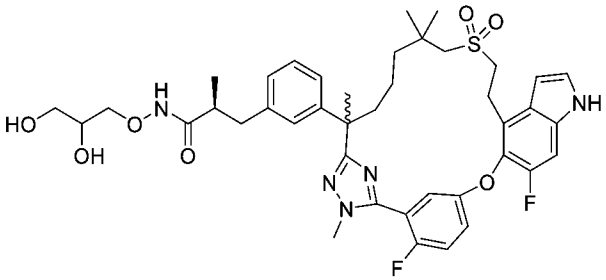
(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-

3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



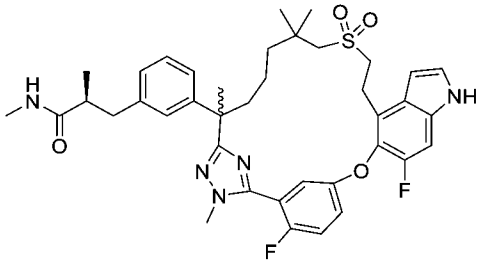
【1200】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.15 mmol)在 二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)羥胺(110 mg，0.75 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(59 mg，0.45 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(43 mg，0.25 mmol)及1-羥基苯并三唑(33 mg，0.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(115 mg，92%)。MS (ESI): 834 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：91% (214 nm) (LC-MS方法003)。

化合物148：(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-(2,3-di羥基丙氧基)-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1201】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，108 mg，0.013 mmol)在丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中添加5N鹽酸(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(20 g矽膠管柱；用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(33 mg；產率32%)。MS (ESI): 794 *m/z* [M+H]$^+$，滯留時間：1.82分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.96 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 3H), 1.11-1.00 (m, 10H) ppm。

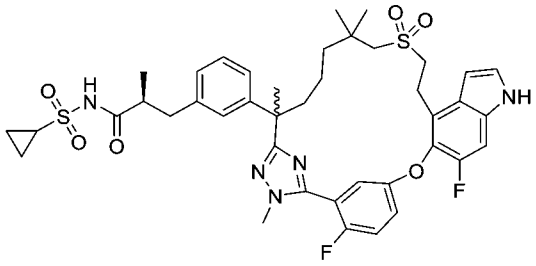
實例149. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1202】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(10mL)中之攪拌溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.256 mmol)、1-羥基苯并三唑(28 mg，0.207 mmol)、甲胺鹽酸鹽(28 mg，0.415 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.0040 mL，0.0232 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(81 mg，0.663 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。在移除溶劑之後，殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(97 mg，63%)。MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 10H) ppm。

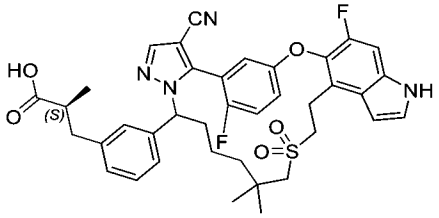
實例150. (2S)-N-環丙基磺醯基-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1203】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加環丙烷磺醯胺(31 mg，0.255 mmol)、三乙胺(0.059 mL，0.426 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(7.8 mg，0.0638 mmol)

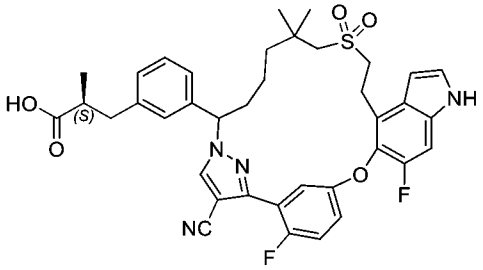
及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(49 mg，0.255 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發，且殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(94 mg，0.116 mmol，產率54.67%)。MS (ESI): 808 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.93分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.38-1.11 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 1H) ppm。

實例151. (2S)-3-[3-(3-氰基-23,29-二氟-11,11-二甲基-13,13-二側氧基-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]-2-甲基-丙酸



及

實例152. (2S)-3-[3-(3-氰基-22,28-二氟-10,10-二甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



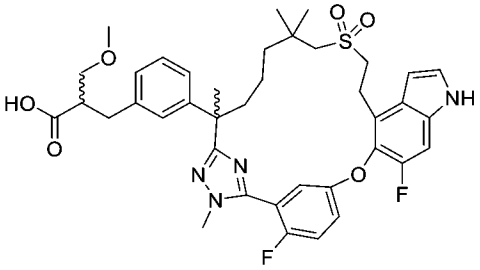
【1204】 將3-(3-(6-巰基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯

基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(6-巯基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2，2 g，4.58 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物。兩種區域異構物藉由製備型HPLC在步驟F中分離。第一溶析物，非鏡像異構物之混合物命名為化合物151 (15.6 mg)；第二溶析物，非鏡像異構物之混合物命名為化合物152 (25.2 mg)。

化合物151：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 7H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.48-3.21 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.91(m, 3H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.04- 1.91 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.20-0.94 (m, 10H), 0.90-0.78 (m, 1H) ppm。

化合物152：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.21- 7.14 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.94- 1.87 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 8H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例153. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1、2及3



【1205】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物69-19，1.6 g，3.1 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋酯(240 mg)使用手性製備型HPLC在以下條件下進行手性分離(如實例6中之相應步驟E中描述)：管柱：Chiralpak IC 50*250 mm, 10 μm；柱溫：38℃；移動相：己烷/乙醇 = 80/20(V/V)；流率：30 mL/min；偵測波長：254 nm；樣品溶液：0.5 mg/mL在移動相中；注入體積：20 mL。使第一溶析物(90 mg，38%)，非鏡像異構物1 (很可能係兩種非鏡像異構物之混合物)進一步水解為化合物153A (77.4 mg，88%)。使第二溶析物(45 mg，19%)，鏡像異構物2進一步水解為化合物153B (40 mg，90%)。使第三溶析物(45 mg，19%)，鏡像異構物3進一步水解為化合物153C (40 mg，90%)，如實例6之相應步驟F中描述。

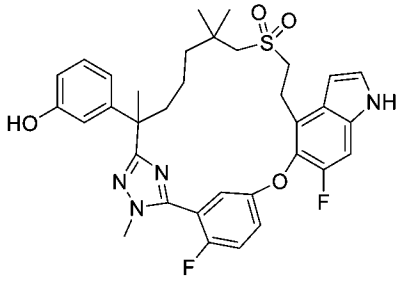
化合物153A：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物153B：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H),

7.23-7.13 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

化合物153C：MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 5H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

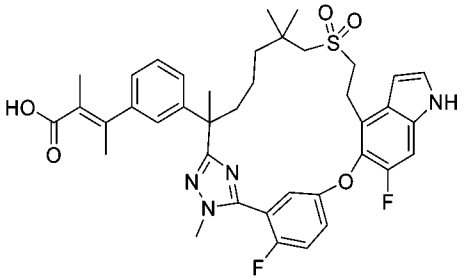
實例154. 3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



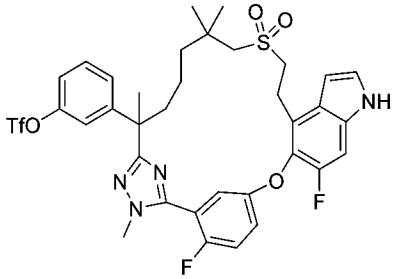
【1206】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基-肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-20，6.5 g，13.2 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(2.2 g)。MS (ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 4H), 3.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.14-2.07 (m,

1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm。

實例155. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸



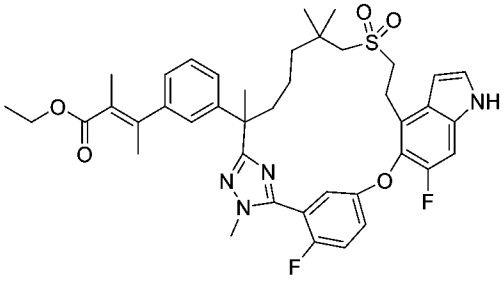
三氟甲磺酸[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]酯



【1207】 步驟A：向實例154 (2 g，13.9 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(5 mL，27.8 mmol)及三氟甲磺酸酐(2.3 mL，21 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(20 mL)淬滅且用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(1.4 g，53%)。MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法034)。

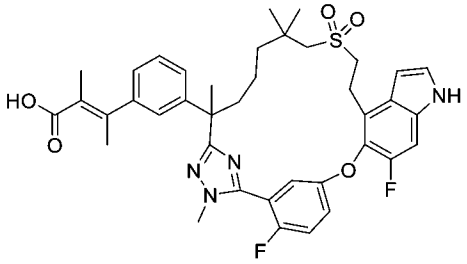
(E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸乙酯



【1208】 步驟B：向步驟A產物(1.2 g，1.6 mmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加(*E*)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丁-2-烯酸乙酯(中間物126，0.6 g，2.3 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.25 g，0.32 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌5小時。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-30%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(730 mg，73%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法034)。

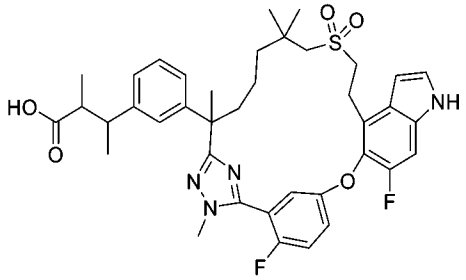
化合物155. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁-2-烯酸



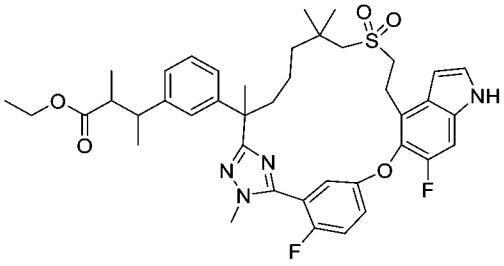
【1209】 步驟C：向步驟B產物(50 mg，0.07 mmol)在甲醇(0.6 mL)、水(0.2 mL)及四氫呋喃(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8.4 mg，0.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固

體之標題化合物(35 mg，產率：73%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81 (m, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.051 (s, 3H), 1.055(s, 3H) ppm。

實例156. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



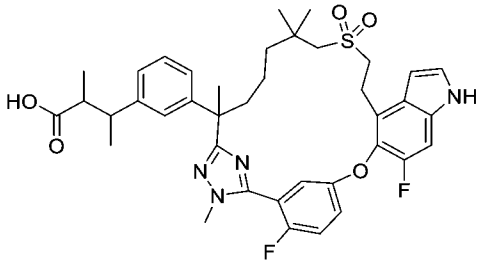
3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸乙酯



【1210】 步驟A：向實例155之步驟B產物(360 mg，0.483 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50%濕，10%，100 mg)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌4小時。將混合物通過矽藻土墊過濾且用乙醇(10 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(315 mg，產率：88%)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$，

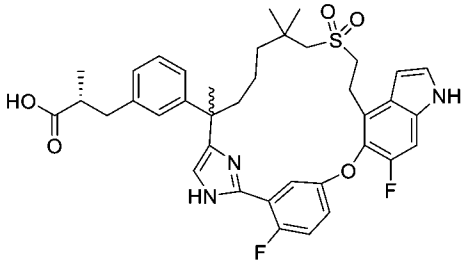
滯留時間：2.11分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。

化合物156：3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



【1211】 步驟B：向步驟B產物(15 mg，0.02 mmol)在四氫呋喃/甲醇/水(V/V/V = 3/1/1，1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(4.2 mg，0.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約5。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(7 mg，48%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.80 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 9H) ppm。

實例157. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



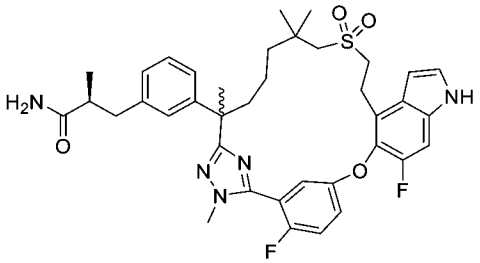
【1212】 將(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14)更換為(2R)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-15，22 g，28.5 mmol)，使用針對實例129描述之反應順序程序(步驟A至C)製備標題化合物。相應之SFC手性分離條件如下：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.5分鐘；樣品溶液：1400 mg甲酯溶解在65 ml甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (490 mg，35%)進一步水解為化合物157A (476.6 mg，99%)；使第二溶析物，鏡像異構物2 (500 mg，36%)進一步水解為化合物157B (480.7 mg，98%)。

化合物157A：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e.% = 99.4% (手性HPLC方法：管柱：(R,R) Whelk-O1 4.6*100 mm 3.5 μm；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7 M在甲醇中)作為添加劑]；注入體積：5.00 uL；通道名稱：PDA Ch2 254 nm @ 4.8 nm；運行時間：3.0分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi；柱溫：40°C。滯留時間

= 1.730分鐘，99.7% (254 nm))。

化合物157B：MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 1H) ppm。手性純度：e.e. % = 99.4% (滯留時間：1.49分鐘；方法與化合物157A相同)

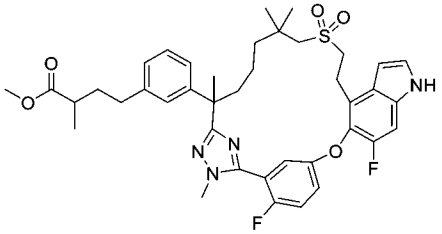
實例158. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



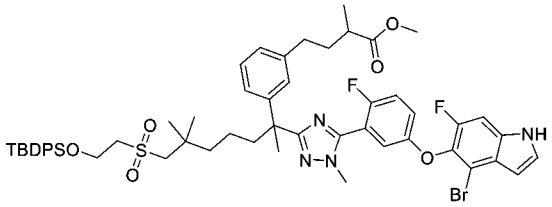
【1213】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸(實例7，100 mg，0.14 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(38 mg，0.709 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(33 mg，0.170 mmol)及1-羥基苯并三唑(23 mg，0.170 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.049 mL，0.284 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(60 mg，60%)。MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：98% (214 nm) (LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H),

7.23-7.11 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 10H) ppm。

實例159. 4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸甲酯



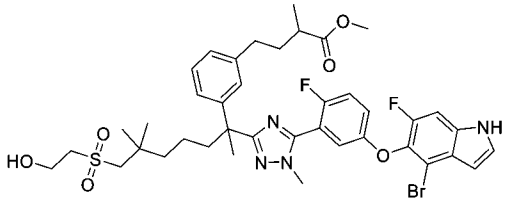
4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【1214】 步驟A：向4-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯(中間物129，5.0 g，6.78 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1，4.27 g，8.14 mmol)在吡啶(40 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(3.26 g，27.1 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，倒入100 mL水中，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用1 N鹽酸、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(5.0 g，

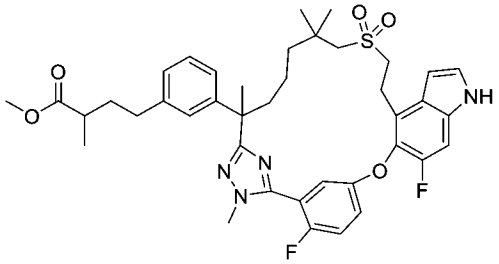
69%)。MS (ESI): 1067, 1069 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.73分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法033)。

4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯



【1215】 步驟B：向步驟A產物(5.0 g，4.68 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四*正*丁基氟化銨(1.0 M在四氫呋喃中，18.7 mL，18.7 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-85%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(3.2 g，93%)。MS (ESI): 829, 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘，純度：93% (214 nm) (LC-MS方法003)。

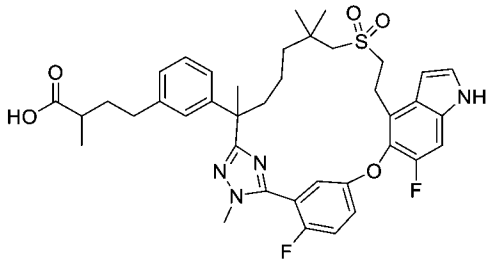
化合物159：4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸甲酯



【1216】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為4-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-

二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丁酸甲酯(此實例之步驟B產物，3.2 g，3.86 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D)製備標題化合物(1.8 g)。MS (ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 10H)。

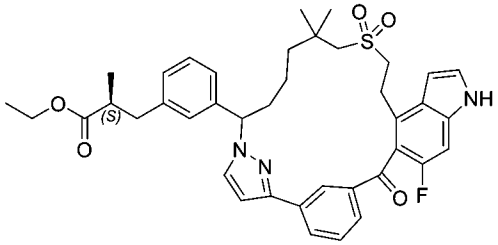
實例160. 4-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丁酸



【1217】 向實例159 (100 mg，0.136 mmol)在四氫呋喃(1.0 mL)、甲醇(1.0 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(114 mg，2.73 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6。將混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(80 mg，80%)。MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：96% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.17-

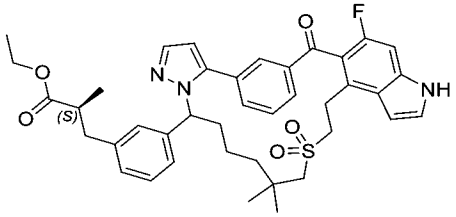
2.11 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 10H) ppm。

實例161. (2S)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



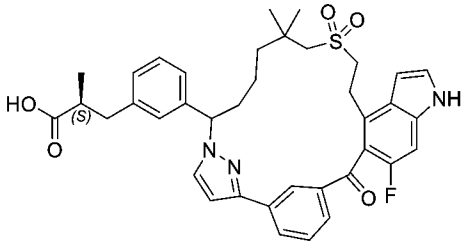
及

實例162. (2S)-3-[3-(23-氟-11,11-二甲基-13,13,25-三側氧基-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-壬烯-7-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯



及

實例163. (2S)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1218】 將3-(2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(中間物52)更換為(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯

基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130，1.2 g，2.13 mmol)且將3-(3-(6-甲磺基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)丙酸乙酯(實例22之步驟A產物)更換為(2S)-3-(3-(6-甲磺基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2，0.99 g，2.13 mmol)，使用針對實例22描述之反應程序順序(步驟B至F)製備標題化合物(改變了反應次序)。新反應次序係：第一步驟：使用實例22之步驟B (硫醇加成)條件；第二步驟：實例22之步驟E (硫醚氧化)條件；第三步驟：實例22之步驟C (四氫吡喃脫保護)條件；第四步驟：實例22之步驟D (大環化)條件；第五步驟：使用實例22之步驟F (水解)條件。兩種區域異構物，化合物161 (11 mg，第一溶析物)、化合物162 (13 mg，第二溶析物)在第四步驟(實例22之步驟D條件)藉由製備型HPLC分離。使化合物161 (98 mg)進一步水解為化合物163 (7.5 mg，8%)，如實例22之步驟F中描述。

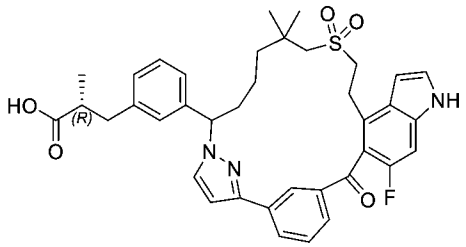
化合物161：MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 9H), 0.90 (s, 3H) ppm。

化合物162：MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.08分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.05-

3.98 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.18-1.14 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 3H), 1.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm。

化合物163：MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.87分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.17 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.29-3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

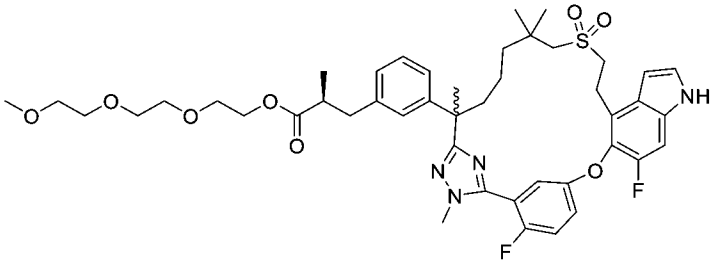
實例164. (2R)-3-[3-(22-氟-10,10-二甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



【1219】 將(2S)-3-(3-(6-疏基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-2)更換為(2R)-3-(3-(6-疏基-5,5-二甲基-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物33-3，1.1 g，2.52 mmol)，使用針對實例163描述之反應程序順序(第一步驟至第五步驟)製備呈淺黃色固體之標題化合物(19.7 mg)。MS (ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.72-

6.69 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.33-3.01 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.13(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

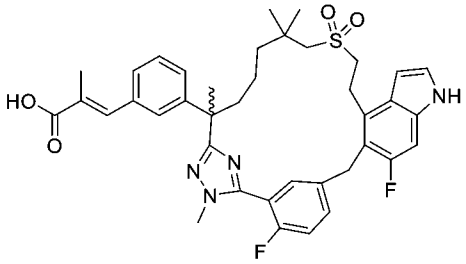
實例165. (2S)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酯之非鏡像異構物1



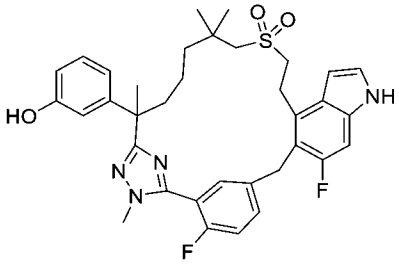
【1220】 向(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1 (實例7，100 mg，0.142 mmol)在二氯甲烷(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(30 mg，0.156 mmol)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(35 mg，0.21 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(1.7 mg，0.0142 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(58 mg，47%)。MS (ESI): 851 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.0分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.98-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.1Hz, 3H), 3.60-3.53 (m, 8H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.87-

2.76 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.67-1.50 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 3H),1.04-0.90 (m, 9H) ppm。

實例166. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2

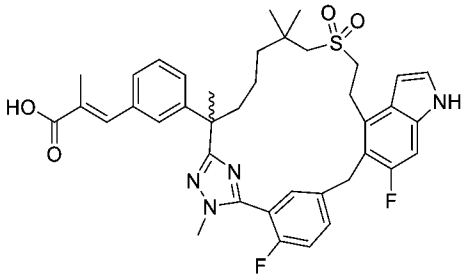


3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



【1221】 步驟A：將實例6之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-20，1.08 g，2.2 mmol)且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-8，1.2 g，2.2 mmol)，按照如針對實例6描述之反應順序(步驟A – D)製備標題化合物(0.25 g)。MS (ESI): 633 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：88% (214 nm) (LC-MS方法009)。

化合物166A及166B：(E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙-2-烯酸之鏡像異構物1及2



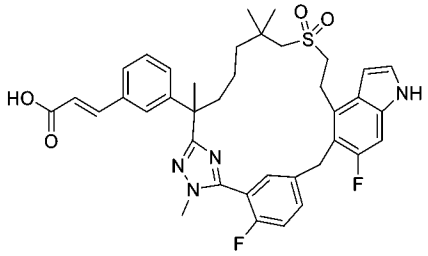
【1222】 步驟B：將實例155之步驟A中之實例154更換為此實例之步驟A產物(420 mg，0.66 mmol)，且將實例155之步驟B中之(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(中間物126)更換為(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(77 mg，0.32 mmol)，使用針對實例155描述之反應順序程序(步驟A至C)製備標題化合物。自實例155之相應步驟B獲得之外消旋乙酯混合物(135 mg)進行以下手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.8分鐘；樣品溶液：135 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1.9 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (58 mg，46%)進一步水解為化合物166A (35.3 mg，63%，白色固體)。使第二溶析物，鏡像異構物2 (57 mg，46%)進一步水解為化合物166B (40.1 mg，73%，白色固體)，如實例155之步驟C中描述。

化合物166A：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 10.7, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.68-1.63 (m,

1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

化合物166B：MS (ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 10.7, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 1.7, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

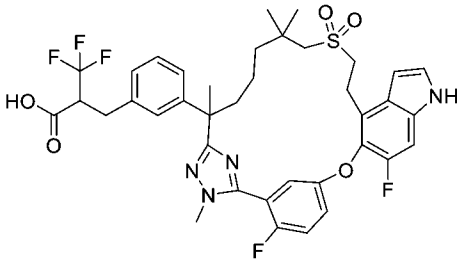
實例167. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸



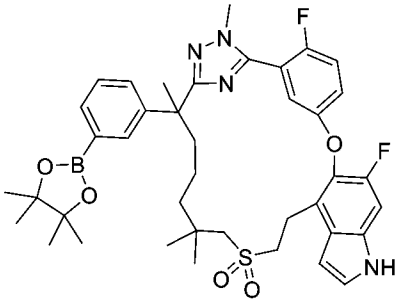
【1223】 將步驟B中之(E)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙烯酸乙酯更換為(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(51 mg，0.225 mmol)，使用針對實例166A及166B描述之反應程序順序(步驟A及B)製備呈外消旋混合物之標題化合物(34.5 mg)。MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm。

實例168. 2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-

硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3,3-三氟-丙酸



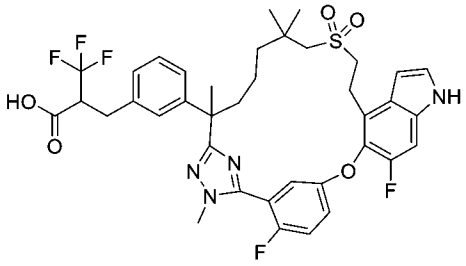
22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1224】 步驟A：向三氟甲磺酸[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]酯(實例155之步驟A產物，1.00 g，1.30 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加乙酸鉀(0.38 g，3.91 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(0.40 g，1.56 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(ii)二氯甲烷錯合物(0.11 g，0.130 mmol)。將混合物用氬氣吹掃，且在105°C下攪拌5小時，然後冷卻至室溫，用水(80 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.70 g，72.08%)。MS (ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.14分鐘，純度：94% (214 nm) (LC-MS方法034)。

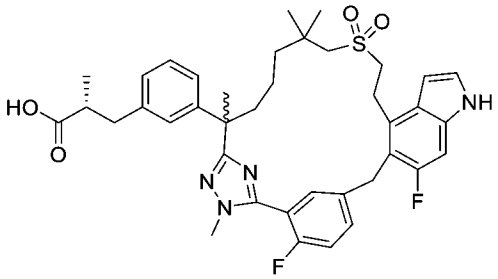
化合物168：2-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-

12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-3,3,3-三氟-丙酸



【1225】 步驟B：向步驟A產物(100 mg，0.134 mmol)在2-甲基-2-丁醇(5 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加六氟銻酸銀(4.6 mg，0.0134 mmol)、氧化銀(I) (31 mg，0.134 mmol)及2-(三氟甲基)丙-2-烯酸(28 mg，0.201 mmol)、雙-[(五甲基環戊二烯基)二氯-銠] (8.3 mg，0.0134 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在90℃下攪拌隔夜，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(20 mg，20%)。LC-MS: MS (ESI): 759 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.24-7.09 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 7H) ppm。

實例169. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



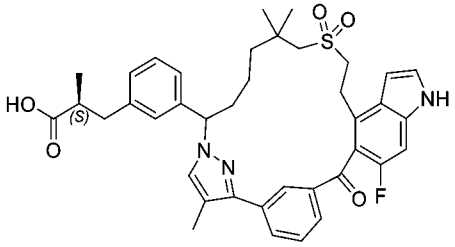
【1226】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-8，0.99 g，1.9 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。在實例6之相應步驟D中獲得之外消旋甲酯(270 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.5分鐘；樣品溶液：270 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，鏡像異構物1 (116 mg，43%)進一步水解為化合物169A (87.7 mg，77%，白色固體)；使第二溶析物，鏡像異構物2 (123 mg，46%)進一步水解為化合物169B (99.9 mg，82%，白色固體)，如實例6中之相應步驟F及G中描述。

化合物169A：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 7H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

化合物169B：MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H),

6.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 7H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

實例170. (2S)-3-[3-(22-氟-3,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

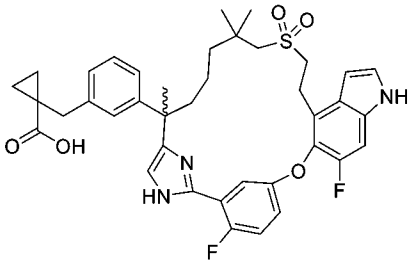


【1227】 將(6-氟-1-(三異丙基矽基)-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130)更換為(6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)(3-(4-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)甲酮(中間物130-1，1.10 g，2.60 mmol)，使用針對化合物163描述之反應程序順序(從第一步驟至第五步驟)製備標題化合物(10 mg)。

化合物170：MS (ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 5H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 4H) ppm。

實例171. 1-[[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物1及2



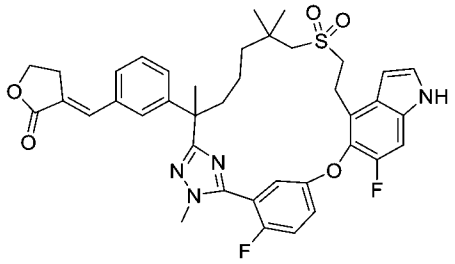
【1228】 將步驟A中之(2S)-3-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-14)更換為1-(3-(1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物17-16，3.2 g，4.08 mmol)，使用針對實例129描述之反應程序順序(步驟A至C)製備標題化合物。外消旋甲酯(570 mg)不可分離。相反，外消旋酸(550 mg)在酯水解之後在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%甲醇氨作為添加劑) = 40/60；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6分鐘；樣品溶液：550 mg溶解在40 mL甲醇中；注入體積：2 mL。第一溶析物，鏡像異構物1命名為化合物171A (170 mg，31%)；第二溶析物，鏡像異構物2命名為化合物171B (160 mg，29%)。

化合物171A：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.39-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.74-0.71 (m, 2H) ppm。手性純度：e.e. % = 100% (手性HPLC方法資訊：AS-H 40%甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)作為添加劑]；流率：4 mL/min；溫度：40°C；背壓：

120 bar；滯留時間 = 0.85分鐘)。

化合物171B：MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘，純度：95% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (s, 2H),), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 2H) ppm。手性純度：ee% = 98.9% (滯留時間：2.29分鐘)。

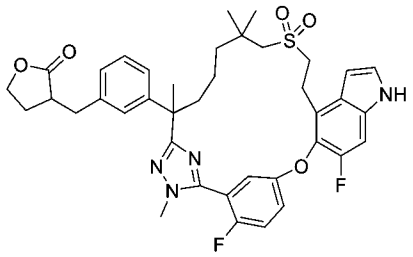
實例172. (3*E*)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]四氫呋喃-2-酮



【1229】 在室溫下向22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基]-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物(實例168之步驟A產物，100 mg，0.134 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(37 mg，0.269 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(11 mg，0.0134 mmol)、三氟甲磺酸(Z)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲酯(99 mg，0.403 mmol)。將混合物用氬氣吹掃且在100°C下攪拌5小時，冷卻至室溫，且用水(20 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(16 mg，17%)。MS (ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$，

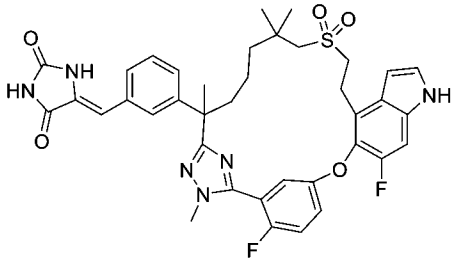
滯留時間：1.95分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 3.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例173. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]四氫呋喃-2-酮

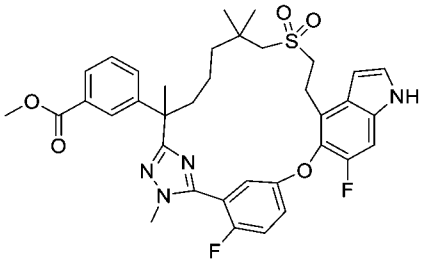


【1230】 向(3E)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]四氫呋喃-2-酮(實例172，14 mg，0.0196 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(濕，10%，5 mg)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌2小時，然後冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由*製備型HPLC*純化，得到呈固體之標題化合物(4.0 mg，29%)。MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例174. (5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮

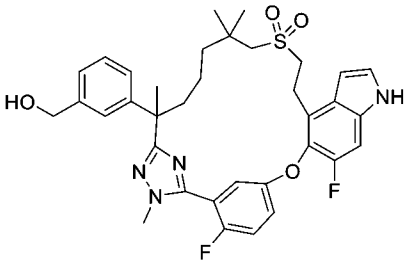


3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲酸甲酯



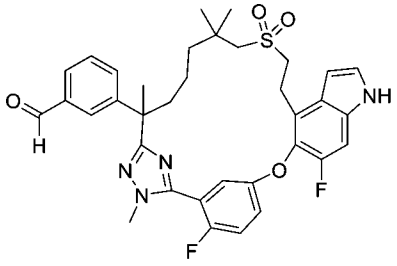
【1231】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯甲酸甲酯(中間物69-21，1.34 g，2.8 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈外消旋混合物之標題化合物(510 mg)。MS (ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘，純度：93% (214 nm)。(LC-MS方法003)。

[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲醇



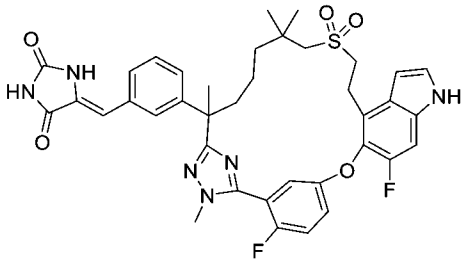
【1232】 步驟B：向步驟A產物(430 mg，0.64 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(1.3 mL，2.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用甲醇(15 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(400 mg，97%)。MS (ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法027)。

3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛



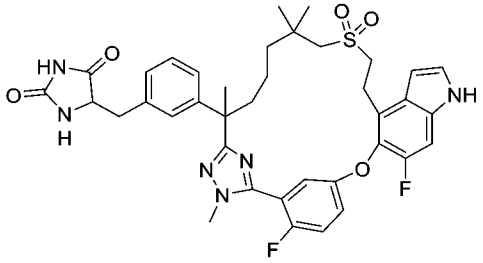
【1233】 步驟C：向步驟B產物(395 mg，0.61 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化錳(IV) (1.06 g，12.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(387 mg，96%)。MS (ESI): 647 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘，純度：97% (214 nm)。(LC-MS方法027)。

化合物174：(5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1234】 步驟D：將乙內醯脲(23 mg，0.23 mmol)在水(2.0 mL)中之溶液在70°C下加熱直至完全溶解，然後用飽和碳酸氫鈉將pH調節至約7.0，然後添加2-胺基乙-1-醇(18.1 mg，0.3 mmol)。向上述攪拌且加熱(90°C)之混合物中滴加來自步驟C之產物(97 mg，0.15 mmol)在乙醇(2 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物在100°C下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(5 g矽膠管柱，用含0~100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(30 mg，27%)。MS (ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.91分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.29 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 7H) ppm。

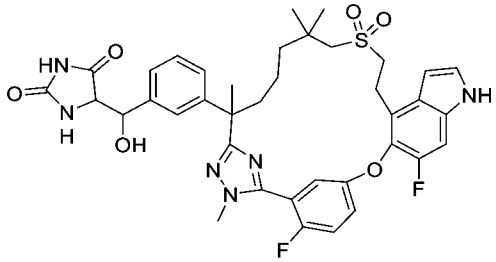
實例175. 5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1235】 向(5Z)-5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧

雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]咪唑啶-2,4-二酮(實例174)(21.8 mg，0.03 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕，5 mg)。將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(6.0 mg，27%)。MS (ESI): 731 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 3H), 1.07-0.99 (m, 7H) ppm。

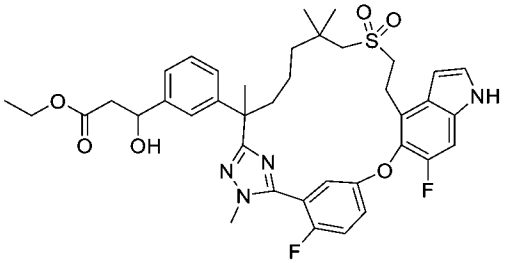
實例176. 5-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-羥基-甲基]咪唑啶-2,4-二酮



【1236】 向3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，194 mg，0.3 mmol)在甲醇(1.2 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加乙內醯脲(45 mg，0.45 mmol)、三甲胺(88 mg，0.45 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌24小時，然後冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(47 mg，

20%)。MS (ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.76分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.18 (m, 8H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 5.09-4.91 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.30-2.67 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 7H) ppm。(呈非鏡像異構物混合物)。

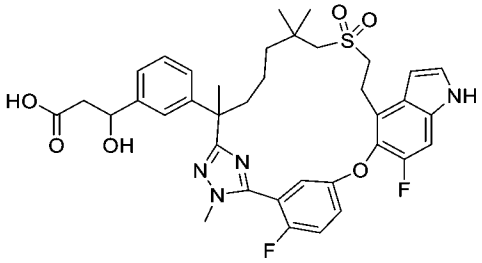
實例177. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸乙酯



【1237】 向乙酸乙酯(97 mg，1.1 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌且冷卻(-78°C)之溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2M在四氫呋喃中) (0.5 mL，1.0 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1小時，然後用3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，0.32 g，0.5 mmol)處理，且在-78°C下再攪拌6小時。將溶液用水淬滅，用2 N鹽酸調節pH至5~6，且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(25 g矽膠管柱，用含0~95%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(175 mg，47%)。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.85 (d,

J = 1.6 Hz, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 4H), 1.05-1.00 (m, 7H) ppm (非鏡像異構物之混合物)。

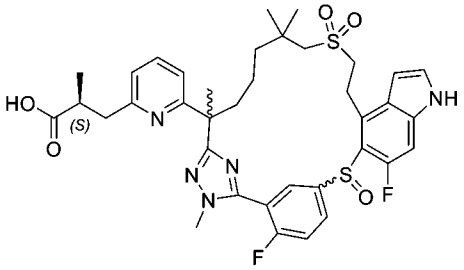
實例178. 3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸



【1238】 向3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-3-羥基-丙酸乙酯(實例177，44 mg，0.06 mmol)在甲醇(0.6 mL)及四氫呋喃(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1M在水中，0.6 mL)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈固體之標題化合物(20 mg，46%)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.58分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.26 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 7H) ppm。(非鏡像異構物之混合物)

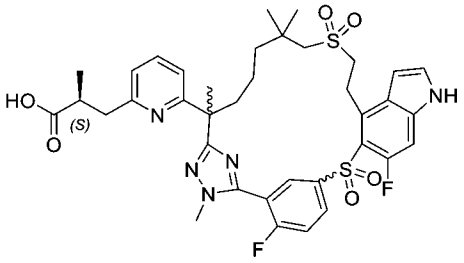
實例179. (2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-

12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4

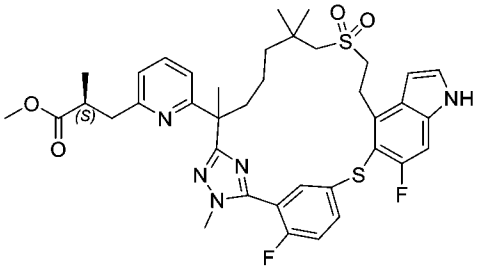


及

實例180. (2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸(各自兩種非鏡像異構物之混合物)之非鏡像異構物1、2



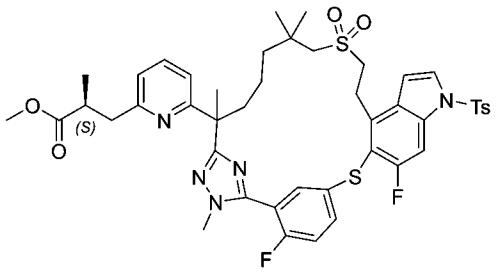
(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1239】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-

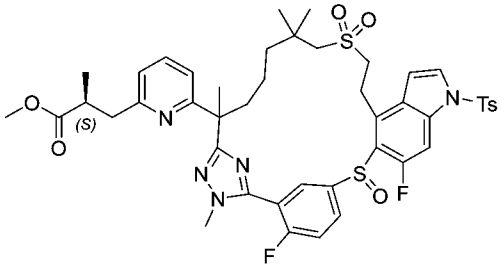
甲基丙酸甲酯(中間物107-2，1.3 g，2.67 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，1.7 g，3.2 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(528 mg)。MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘，純度：85% (214 nm) (LC-MS方法021)。

(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯

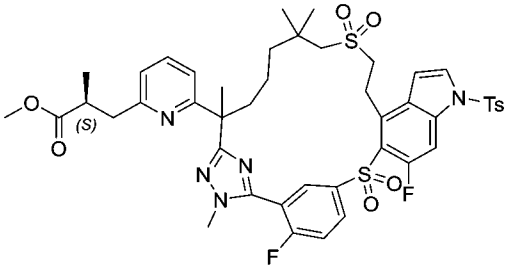


【1240】 步驟B：向步驟A產物(528 mg，0.7 mmol)在乙腈(10 mL)中之溶液中添加1-(對甲苯基磺醯基)咪唑(191.4 mg，0.86 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯(109.2 mg，152.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(520 mg，85%)。MS (ESI): 890 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.04分鐘，純度：81% (214 nm) (LC-MS方法011)。

第一溶析物：rac-(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



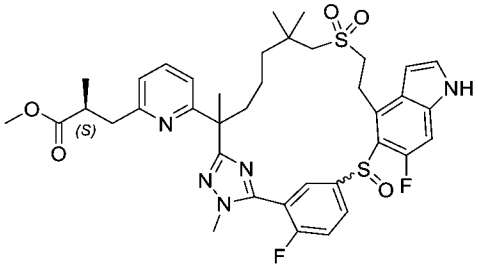
及第二溶析物：(2S)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1241】 步驟C：向步驟B產物(520 mg，0.58 mmol)在甲醇(10 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加四水合鉬酸銨(722 mg)在過氧化氫(30%在水中，3.6 mL)中之溶液。將反應在0°C下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化。獲得呈固體之第一溶析物(300 mg，57%)。MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘，純度：95% (254 nm) (LC-MS方法021)。

獲得亦呈固體之第二溶析物(104 mg，19%)，即過氧化產物。MS (ESI): 922 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘，純度：92% (254 nm) (LC-MS方法021)。

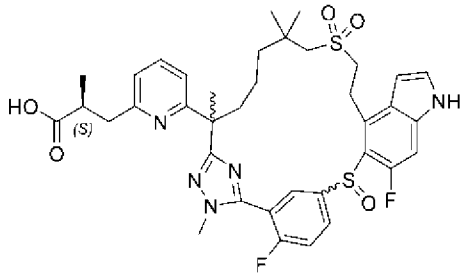
(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(來自步驟C產物之第一溶析物)



【1242】 步驟D：向步驟C產物之第一溶析物(300 mg，0.33 mmol)在甲醇(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(91.5 mg，0.66 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到兩種溶析物，即標題化合物之兩對非鏡像異構物混合物。第一峰，非鏡像異構物A係呈固體之第一對非鏡像異構物混合物(124 mg，50%)。MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.69分鐘，純度：96% (254 nm)。(LC-MS方法021)。

第二峰，非鏡像異構物B係呈固體之第二對非鏡像異構物混合物(74 mg，30%)。MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.71分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法021)。

化合物179A及179B：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2 (來自步驟D產物之非鏡像異構物混合物A)



非鏡像異構物1
非鏡像異構物2

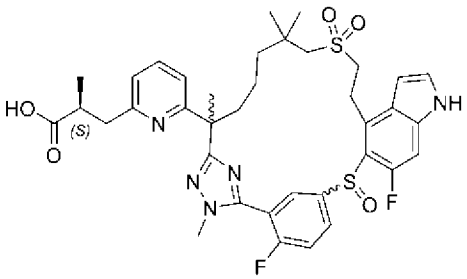
【1243】 步驟E：步驟D產物之非鏡像異構物混合物A (124 mg，0.165 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250

mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.3分鐘；樣品溶液：124 mg溶解在18 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：1.5 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (50 mg，40%，白色固體)進一步水解(同時脫保護)為實例化合物179A (29.3 mg，60%，白色固體)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物2 (48 mg，39%，白色固體)進一步水解(同時脫保護)為化合物179B (25.3 mg，54%，白色固體)。

化合物179A，非鏡像異構物1：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.55分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38-7.90 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.18-3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.29-0.91 (m, 11H) ppm。

化合物179B，非鏡像異構物2：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.56分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-7.93 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.22-4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.17-2.94 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.42 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.29-0.96 (m, 11H) ppm。

化合物179C及179D：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物3及4 (來自步驟D產物之非鏡像異構物混合物B)



非鏡像異構物3
非鏡像異構物4

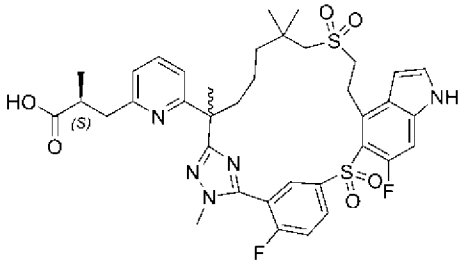
【1244】 步驟F：步驟D產物之非鏡像異構物混合物B (74 mg，0.098 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/異丙醇(0.5%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.73分鐘；樣品溶液：74 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物3 (25 mg，34%)進一步水解(同時脫保護)為化合物179C (20.9 mg，84%，白色固體)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物4 (31 mg，42%)進一步水解(同時脫保護)為化合物179D (26 mg，85%，白色固體)。

化合物179C，非鏡像異構物3：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 5H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物179D，非鏡像異構物4：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H),

3.93-3.83 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 5H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物180A及180B：(2S)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



非鏡像異構物1
非鏡像異構物2

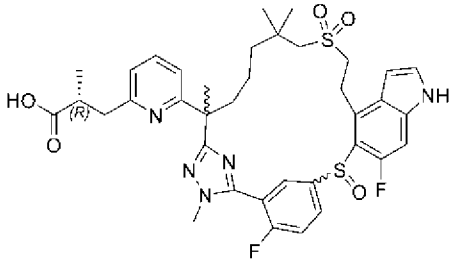
【1245】 步驟G：步驟C產物之第二溶析物(124 mg，0.165 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-200 (Waters)；管柱：IG 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7M氨在甲醇中)作為添加劑) = 45/55；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：1 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (35 mg，34%)進一步水解且同時脫保護為化合物180A (11 mg，38%)。按照實例6之步驟F中描述之程序，僅四氫呋喃及水(無甲醇)作為反應溶劑，使第二溶析物，非鏡像異構物2進一步水解且同時脫保護為呈白色固體之180B (30 mg，29%)。

化合物180A，非鏡像異構物1：MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73

(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 8H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

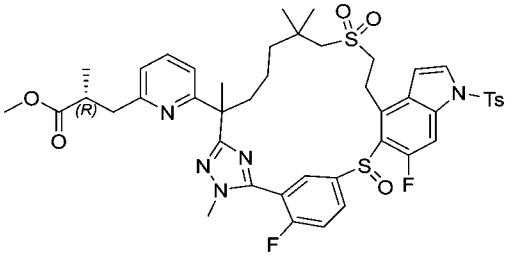
化合物180B，非鏡像異構物2：MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.63分鐘，純度：>99% (254 nm)。(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 8H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

實例181. (2R)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4



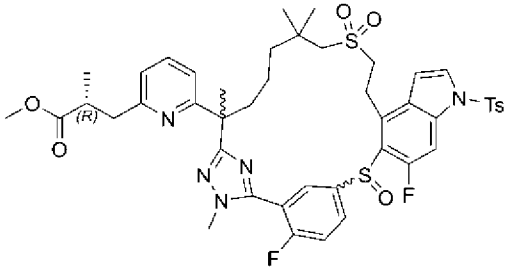
非鏡像異構物1；非鏡像異構物2；
非鏡像異構物3；非鏡像異構物4。

(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



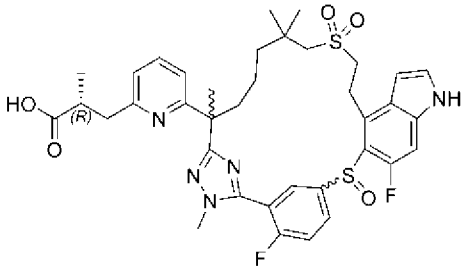
【1246】 步驟A：將(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯 (中間物107-2)更換為(2R)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-3，580 mg，1.19 mmol)，使用如在實例179A及179B中描述之反應程序順序(步驟A至C)製備標題化合物(200 mg)。MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法021)。

(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物A (1及2之混合物)



第一溶析物：非鏡像異構物1及2

以及化合物181C及181D：(2R)-3-[6-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物3及4



第二溶析物：非鏡像異構物3
第三溶析物：非鏡像異構物4

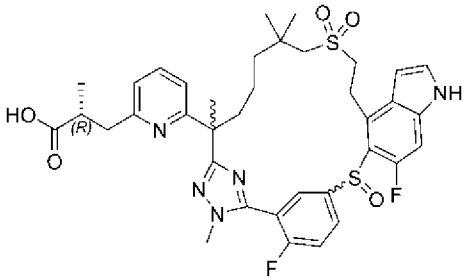
【1247】 步驟B：步驟A產物在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7 M氨在甲醇中)作為添加劑) = 55/45；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.5分鐘；樣品溶液：200 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.0 mL。四種非鏡像異構物經分離為三種不同之溶析物。第一溶析物，非鏡像異構物1及2之混合物命名為非鏡像異構物A (80 mg，40%)。第二溶析物，非鏡像異構物3 (33 mg，16%)進一步水解且同時脫保護為化合物181C。第三溶析物，非鏡像異構物4 (30 mg，15%)進一步水解且同時脫保護為化合物181D。

非鏡像異構物A：MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。手性HPLC：100%。

化合物181C，非鏡像異構物3：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67-7.80 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22-3.47 (m, 6H), 3.18-2.97 (m, 4H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.77-1.49(m, 5H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 11H) ppm。手性HPLC：100% (手性HPLC方法：管柱：IG-3, 4.6*100 mm, 3 μm；移動相：二氧化碳/乙醇(1%氨(7 M氨在甲醇中)作為添加劑)；運行時間：6分鐘；流率：3.0 mL/min；背壓：2000 psi。滯留時間：2.93分鐘)。

化合物181D，非鏡像異構物4：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.20-7.80 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.99-3.79 (m, 4H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.16-2.91 (m, 4H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H), 1.29-0.96 (m, 11H) ppm。手性HPLC：99.8% (與化合物181C相同之手性方法，滯留時間：2.26)。

化合物181A及181B：(2R)-3-[6-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



第一級分來自非鏡像異構物A：非鏡像異構物1
第二級分來自非鏡像異構物A：非鏡像異構物2

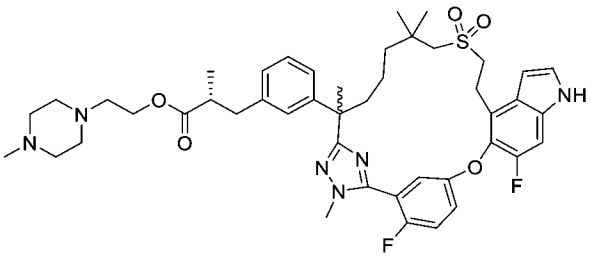
【1248】 步驟C：向步驟B產物之非鏡像異構物A (80 mg，0.09 mmol)在四氫呋喃/水(6 mL/2 mL/)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(19 mg，0.44 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用1 N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物用製備型HPLC純化，得到兩個級分。第一級分，鏡像異構物1命名為化合物181A (18 mg，27%，白色固體)。第二級分，鏡像異構物2命名為化合物181B (12 mg，19%，白色固體)。

化合物181A：MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法027)。手性HPLC：99.7%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.43-7.84 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03

(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22-3.69 (m, 4H), 3.65-3.37 (m, 2H), 3.18-2.89 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.87-1.52(m, 5H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.29-1.03 (m, 11H) ppm。

化合物181B：MS (ESI): 738 m/z $[M+H]^+$，滯留時間：1.50分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法027)。手性HPLC：99.5%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.77 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.75-3.63(m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.16-2.90 (m, 4H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 3H), 1.30-1.00 (m, 11H) ppm。

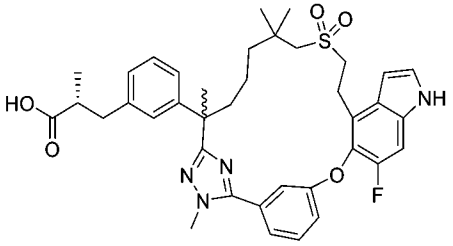
實例182. (2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酯之非鏡像異構物1



【1249】 向(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (實例6之非鏡像異構物1，150 mg，0.213 mmol)在二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙-1-醇((37 mg，0.255 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(45 mg，0.234 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(2.6 mg，0.0213 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由

矽膠管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0%至10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(84 mg，47.50%)。MS (ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.7Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.24-3.09 (m, 4H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.43 (m, 5H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.05-0.95 (m, 9H) ppm。

實例183. (2R)-3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸**之非鏡像異構物1及2**



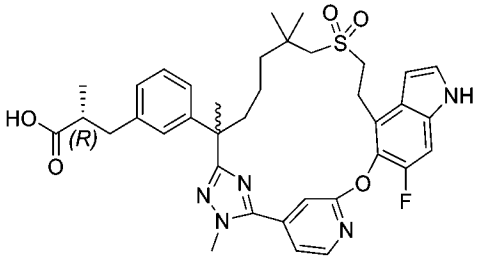
【1250】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-9，0.80 g，1.86 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。自實例6之相應步驟D獲得之外消旋甲酯(141 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2%氨(7 N氨在甲醇中)作為添加劑) = 65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.0分鐘；樣品溶液：141 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.0 mL。使第一溶析物，非鏡像異構物1 (58 mg，41%)進一步水解為化合物183A (40 mg，

69%)。使第二溶析物，非鏡像異構物2 (48 mg，33%)進一步水解為化合物183B (35 mg，73%)，如實例6之相應步驟F及G中描述。

化合物183A：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物183B：MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：99% (214 nm)。(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

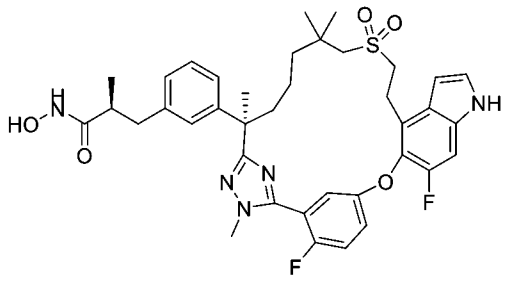
實例184. (2R)-3-[3-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,26,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



【1251】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為2-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-硫代碳醯

亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物133，0.46 g，0.90 mmol)，且將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物69-23，0.33 g，0.689 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D，F)製備標題化合物(11.9 mg)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：98% (214 nm)。(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.10-7.08 (m,1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.58(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 2H), 3.23-3.21(m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.01(s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

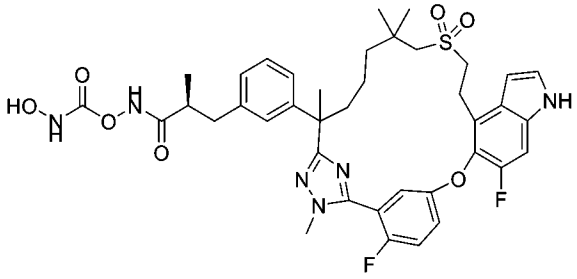
實例185. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙烷羥胺酸之非鏡像異構物1



【1252】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(**實例7A**，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌

溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(23mg，0.142mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)處理。將混合物攪拌2天，然後用水(5.0 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(20 mg，39.36%)。MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘，純度：97% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.36 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.31-3.09 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

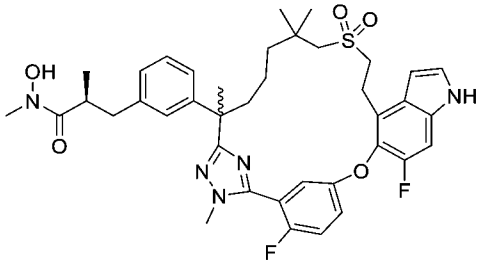
實例186. [[(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙醯基]胺基] N-羥基胺基甲酸酯之非鏡像異構物1



【1253】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(**實例7**，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(23mg，0.142mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，然後再添加N,N'-羰基二

咪唑(23 mg，0.142 mmol)及羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.177 mmol)。將混合物在40℃下攪拌1小時，然後用水(5.0 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(12 mg，22%)。MS (ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.86分鐘，純度：96% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.35(s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.32-3.10 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.02-0.90 (m, 10H) ppm。

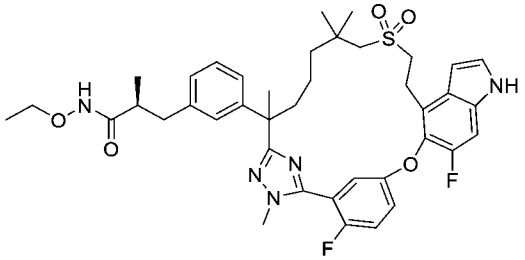
實例187. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-羥基-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1254】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物(實例7A，非鏡像異構物1) (50 mg，0.0709 mmol)在乾燥四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(35mg，0.213mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用N-甲基羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.142 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，然後用水(5.0 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 15.0 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉

乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，29%)。MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 5H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 5 H), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 11H) ppm。

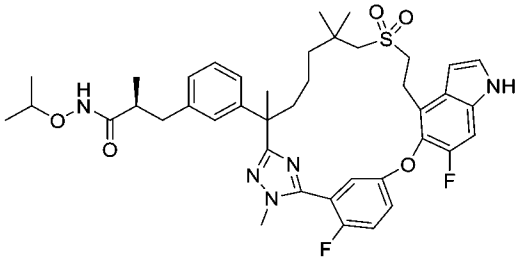
實例188. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-乙氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1255】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (50 mg，0.071 mmol) (實例7，非鏡像異構物1)在二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基苯并三唑(24 mg，0.18 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(34 mg，0.18 mmol)、O-乙基羥胺鹽酸鹽(14 mg，0.14 mmol)及三乙胺(40 μL，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(24 mg，45%)。MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘，純度：>99% (214 nm)。(LC-MS

方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07-0.96 (m, 10H) ppm。

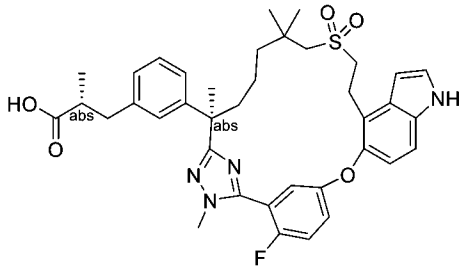
實例189. (2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-N-異丙氧基-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1



【1256】 向(2S)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯之非鏡像異構物1 (實例7A，非鏡像異構物1，50 mg，0.071 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加1-羥基苯并三唑(19 mg，0.142 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(27 mg，0.14 mmol)、O-異丙基羥胺鹽酸鹽(12 mg，0.11 mmol)及三乙胺(30 μL，0.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(24 mg，45%)。MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘，純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.2

Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.42 -3.34 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.18 -2.08 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.96 (m, 10H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

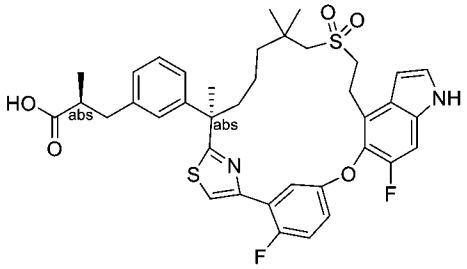
實例190. (2R)-3-[3-[(6R)-28-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1257】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，511 mg，1.05 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-12，500 mg，1.05 mmol)，使用針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備標題化合物(白色固體，49 mg)。MS (ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.64分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H),

2.64-2.49 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H) ppm。

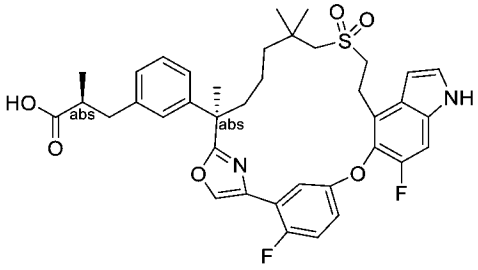
實例191. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-4,12λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



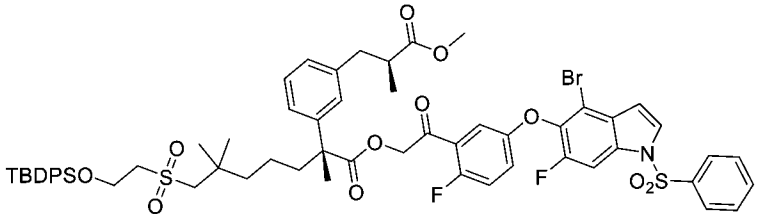
【1258】 將步驟A中之2-氟-5-((6-氟-4-乙烯基-1H-吲哚-5-基)氧基)硫代苯甲醯胺(中間物12)更換為(S)-3-(3-((R)-1-胺基-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-硫酮庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物139，496 mg，0.7 mmol)，且將步驟A中之3-(3-(1-溴-8-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)丙酸甲酯(中間物8-4)更換為2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140，491 mg，0.84 mmol)，使用反應程序順序(實例49之步驟A，然後實例6之步驟B、C、D及F)製備呈白色固體之標題化合物(89 mg)。MS (ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.16分鐘，純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88-7.85 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 10H) ppm。

實例192. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-4,24-二

氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

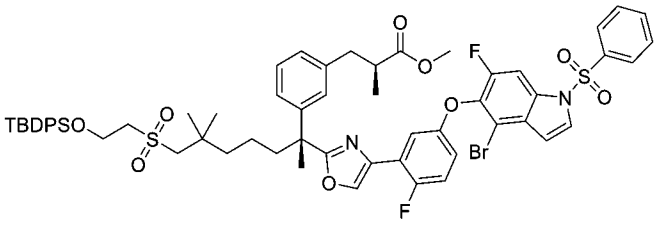


(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸2-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-2-側氧基乙酯



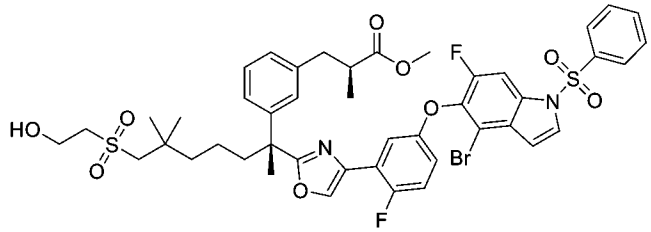
【1259】 步驟A：向(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1，1.81 g，2.6 mmol)及2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140，1.83 g，3.13 mmol)在二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(0.66 g，7.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(2.34 g，69%)。MS (ESI): 1215, 1217 *m/z* $[M+H_2O]^+$，滯留時間：2.79分鐘，純度：89% (254 nm) (LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1260】 步驟B：向步驟A產物 (2.34 g，1.95 mmol)在乙酸(30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銨(0.45 g，5.85 mmol)。將反應在110°C下攪拌16小時，冷卻至室溫且用水(50 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.95 g，40%)。MS (ESI): 1179, 1181 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：3.01分鐘，純度：89% (254 nm) (LC-MS方法4)。

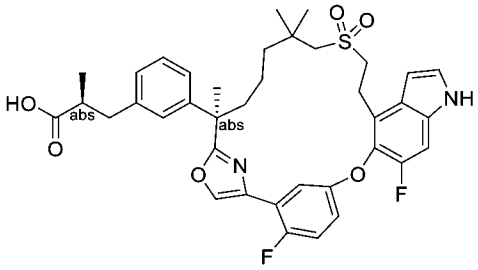
(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1261】 步驟C：向步驟B產物(950 mg，0.80 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(3.2 mL，3.2 mmol))及乙酸(0.18 mL，3.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 35 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈油狀物之標題化合物(650 mg，81%)。MS (ESI): 941, 943 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.31分鐘，純度：94% (254 nm) (LC-MS方法33)。

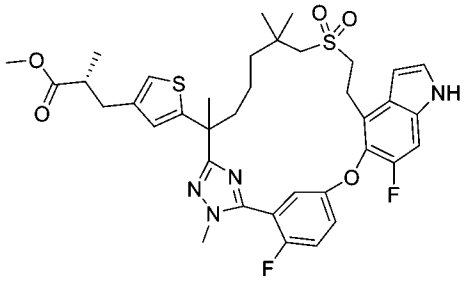
化合物192：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-4,24-二氧雜-12λ6-硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



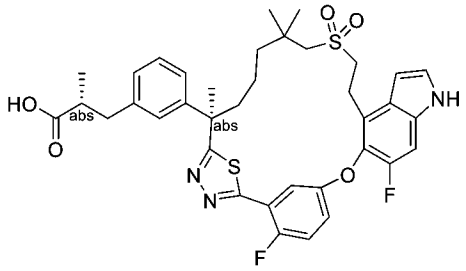
【1262】 步驟D：將實例6之步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟苯基)噁唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟C產物，620 mg，0.66 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟B、C、D及F)製備呈白色固體之標題化合物(69 mg)。MS (ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘，純度：99% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.91 (s,1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.22-1.07 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 7H) ppm。

實例193. (2R)-3-[5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-3-噻吩基]-2-甲基-丙酸甲酯

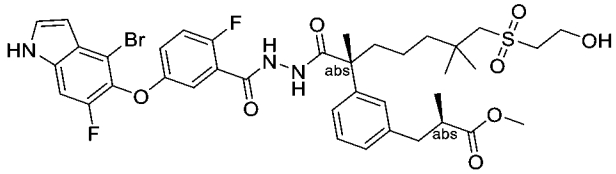


【1263】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-26，64 mg，0.104 mmol)，按照如針對**實例6**描述之反應順序(步驟A - D及步驟F)製備標題化合物(白色固體，50 mg)。MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法4)。

實例194. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6,30-二 硫 雜-3,4,19-三 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



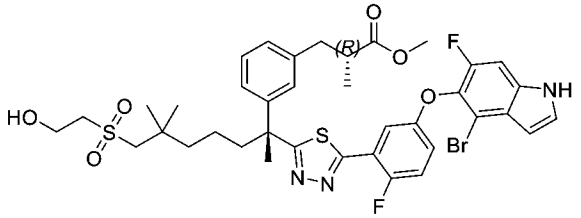
(R)-3-(3-((R)-1-(2-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲醯基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1264】 步驟A：向(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，900 mg，1.91 mmol)在乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯甲酸(704 mg，1.91 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(536 mg，1.91 mmol)及1-甲基咪唑(0.53 mL，6.69 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用0.5 M鹽酸、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-80%乙

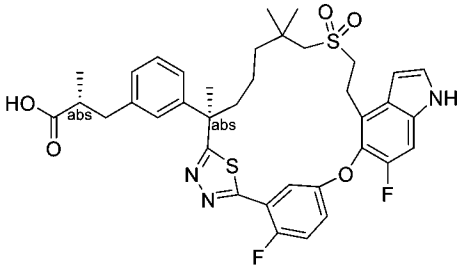
酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(450 mg，29%)。MS (ESI): 820, 822 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.94分鐘；純度：86% (214 nm) (LC-MS方法4)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1265】 步驟B：向步驟A產物(140 mg，0.171 mmol)在甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(138 mg，0.341 mmol)。將混合物在60°C下攪拌16小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(50 mg，36%)。MS (ESI): 818, 820 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：86% (254 nm) (LC-MS方法4)。

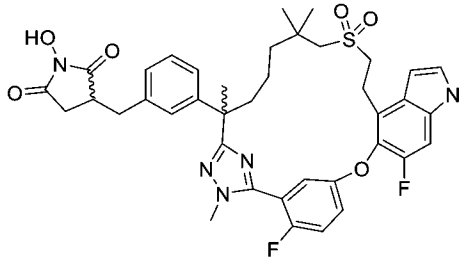
化合物194：(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6,30-二硫雜-3,4,19-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



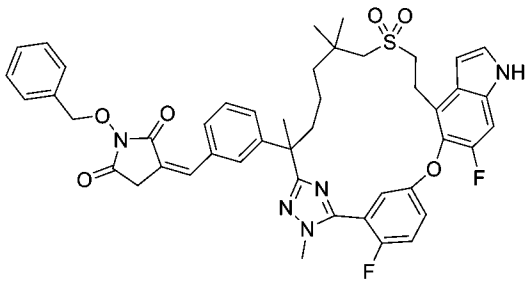
【1266】 將步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(步驟A產物 of 實例6)更換為(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-

二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，50 mg，0.0611 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟B－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(3.2 mg)。MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.21 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

實例195. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



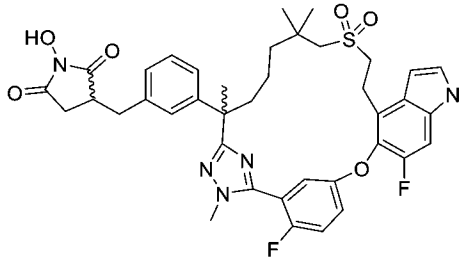
(3Z)-1-苄氧基-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2,5-二酮



【1267】 步驟A：向1-(苄氧基)-3-(三苯基-l5-膦亞基)吡咯啶-2,5-二酮(中間物141，87 mg，0.187 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，120 mg，0.187 mmol)。將混合物加熱至回流1.5小時，然後冷卻至室溫且用水稀釋。將溶液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(140 mg，90%)。MS (ESI): 834 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物195A及195B.3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



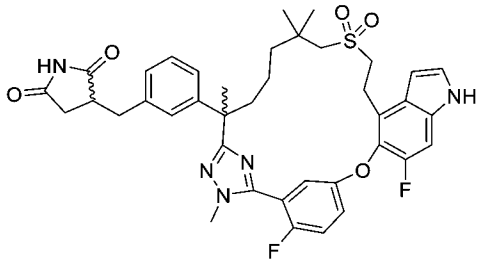
【1268】 步驟B：向步驟A產物(140 mg，0.168 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣下攪拌16小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之四種非鏡像異構物之混合物(70 mg，源自2個手性中心)。此非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (23 mg)命名為化合物195A。第二溶析物，非鏡像異構物2 (27 mg)命名為化合物195B。

化合物195A：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。

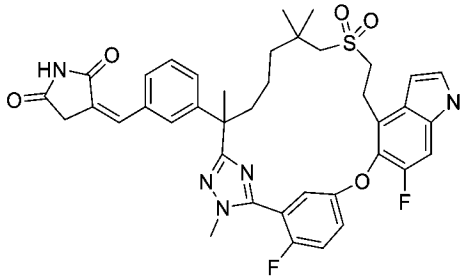
化合物195B：MS (ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。

實例196. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



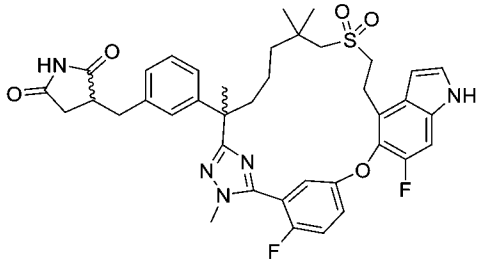
(3Z)-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2,5-二酮



【1269】 步驟A：向3-(三苯基-l5-膦亞基)吡咯啶-2,5-二酮(56 mg，0.156 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，100 mg，0.156 mmol，1.0 eq)。將混合物加熱至回流1.5小時，冷卻至室溫且用水(10 mL)稀釋。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物 (80 mg，72%)。MS (ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214

nm) (LC-MS方法4)。

化合物196A及196B：3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]吡咯啶-2,5-二酮之非鏡像異構物1及2



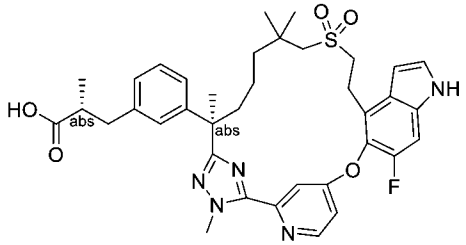
【1270】 步驟B：向步驟A產物(80 mg，0.11 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌16小時，然後通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物之四種非鏡像異構物混合物(71.4 mg，89%)。此混合物使用SFC-150 (Waters)在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：AD 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.3分鐘；樣品溶液：68.9 mg溶解在15 mL甲醇中；注入體積：0.5 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1 (13.3 mg)命名為化合物196A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (9.2 mg)命名為化合物196B；亦收集到這兩種溶析物之混合物(19.2 mg)，它們沒有很好地分離。

化合物196A：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性分離純度：98.3% (滯留時間：7.03分鐘；手性管柱條件：管柱：AD-H 4.6 x 250 mm, 5 μm；移動相：己烷(0.1%二乙胺):乙醇(0.1%二乙胺) = 70:30；柱溫：40℃；流率：1 mL/min；儀器：Shimazu；注入體積：10 μL。)

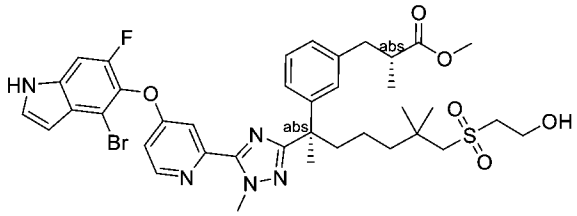
化合物196B：MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.84分鐘；純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。手性分離純度：95.5% (滯留時間：9.57分鐘；手性管柱條件：與化合物196A相同。)

實例197. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

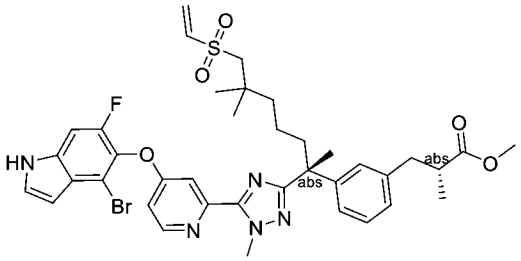


(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



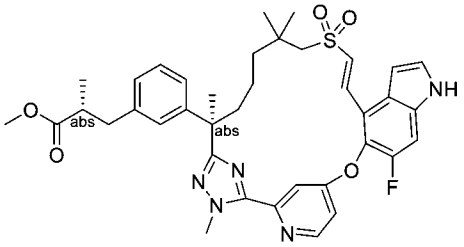
【1271】 步驟A：向4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，530 mg，1.39 mmol)在吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(200 mg，1.66 mmol)及(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，676 mg，1.39 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫且用水(20 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈黃色固體之標題化合物(530 mg，48%)。MS (ESI): 798, 800 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)；滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(1R)-1-[5-[4-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基]-2-吡啶基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-1,5,5-三甲基-6-乙烯基磺醯基-己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



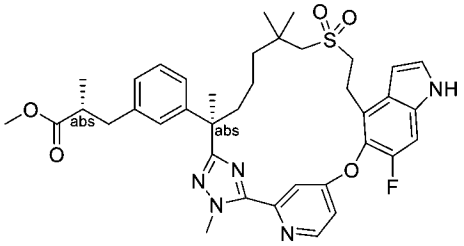
【1272】 步驟B：在0°C下向步驟A產物(220 mg，0.275 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(0.028 mL，0.358 mmol)及三乙胺(0.12 mL，0.826 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈固體之標題化合物(150 mg，70%)。MS (ESI): 780, 782 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(6R,13E)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



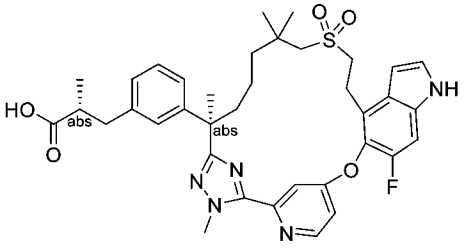
【1273】 步驟C：向步驟B產物(150 mg，0.192 mmol)在甲苯(70 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三乙胺(0.080 mL，0.576 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0)(20 mg，0.0384 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌4小時且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈固體之標題化合物(90 mg，64%)。MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1274】 步驟D：向步驟C產物(90 mg，0.129 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(20 mg，10%，50%濕)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌隔夜，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(80 mg，89%)。MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法4)。

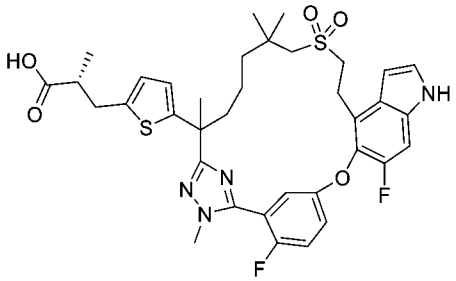
實例197，(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1275】 步驟E：向步驟D產物(80 mg，0.114 mmol)在四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(8.2 mg，0.342 mmol)在水(1 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後用水(10 mL)稀釋，且用1N氯化氫將pH調節至5-6。將混合物用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法用含80%乙酸乙酯之石油醚溶析進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(55 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99%；滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H),

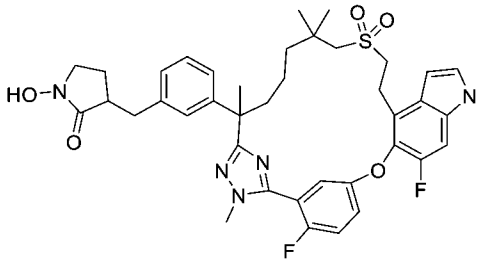
3.20-2.95 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45-0.90 (m, 13H) ppm。

實例198. (2R)-3-[5-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-噻吩基]-2-甲基-丙酸

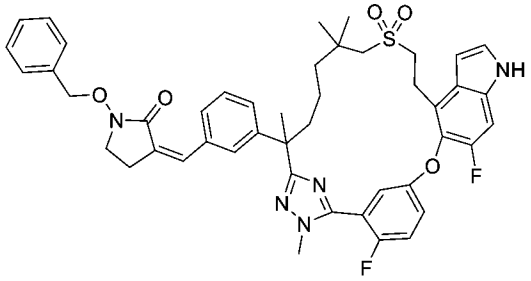


【1276】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-27，700 mg，1.43 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(40 mg)。MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.67分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法4)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm。

實例199. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2-酮

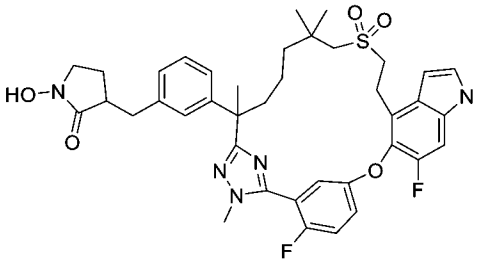


(3Z)-1-苄氧基-3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]亞甲基]吡咯啶-2-酮



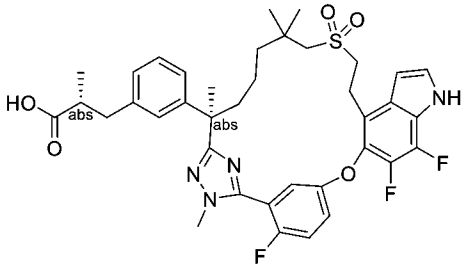
【1277】 步驟A：向(1-(苄氧基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)三苯基溴化鏻(中間物114，124 mg，0.232 mmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯甲醛(實例174之步驟C產物，150 mg，0.232 mmol)及三乙胺(71 mg，0.696 mmol)。將混合物在85℃下加熱4小時，冷卻至室溫，且用水(10 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(160 mg，84%)。MS (ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物199. 3-[[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]甲基]-1-羥基-吡咯啶-2-酮

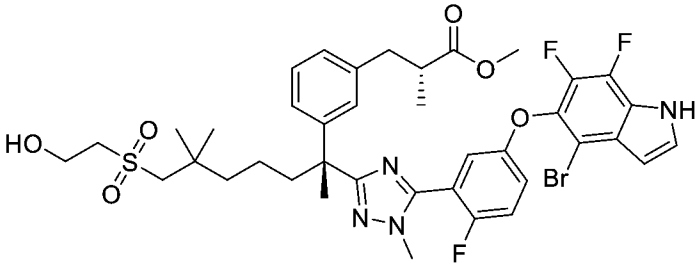


【1278】 步驟B：向步驟A產物(160 mg，0.195 mmol)在乙醇(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，50 mg)。將反應混合物在氫氣下攪拌16小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(64 mg，45%)。MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4) (4種相等非鏡像異構物之混合物)。

實例200. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



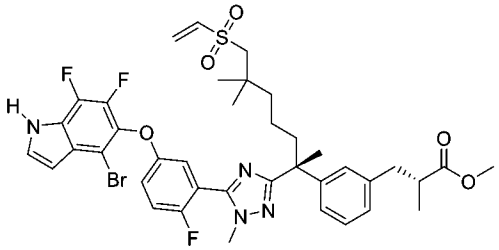
(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1279】 步驟A：向(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，6.60 g，13.6 mmol)

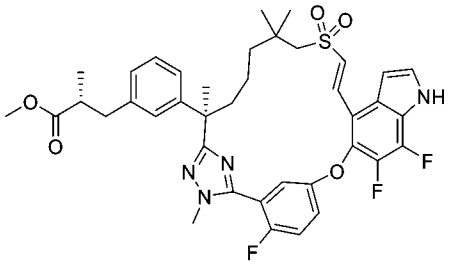
及5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，7.77 g，14.3 mmol)在吡啶(80 mL)中之攪拌溶液中添加 硫酸鎂(6.0 g)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜。將反應混合物用水(400 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(7.00 g，62%)。LC-MS: MS (ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法016)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



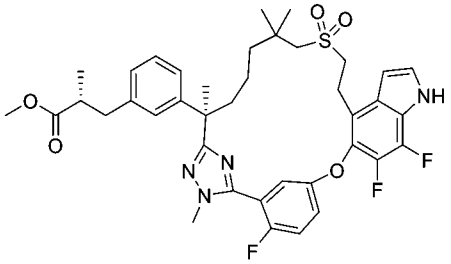
【1280】 步驟B：向來自步驟A之產物(7.00 g，8.40 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(3.5 mL，25.2 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.72 mL，9.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(6.20 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法016)

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1281】 步驟C：在氬氣氛圍下向三乙胺(9.7 mL，69.9 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.07 g，2.10 mmol)在甲苯(600 mL)中之攪拌且加熱(120℃)之溶液中在1.5小時內滴加來自步驟B之產物(5.70 g，6.99 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。將混合物在120℃下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(3.50 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法004)。

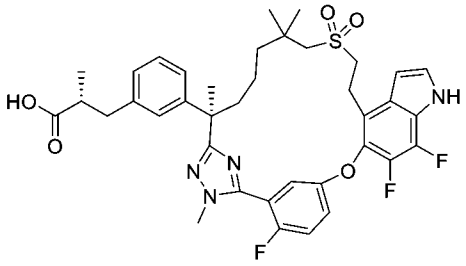
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1282】 步驟D：向來自步驟C之產物(3.80 g，5.17 mmol)在乙醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，800 mg)。將反應混合物在50℃下在氫氣球下攪拌4小時。將催化劑藉由過濾移除，且將固體用乙醇(30 mL x 3)洗滌。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(3.70 g，97%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.04分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法004)。

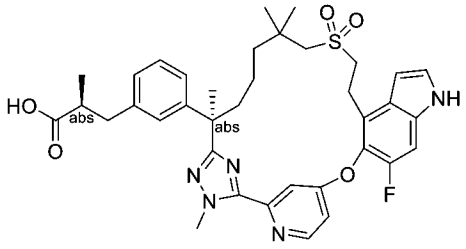
化合物200：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二

側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1283】 步驟E：向來自步驟D之產物(3.70 g，5.02 mmol)在四氫呋喃(10 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(421 mg，10.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-40%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.00 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.34 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 10H) ppm。

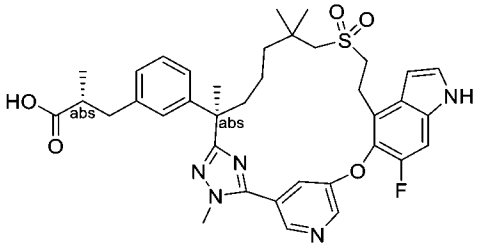
實例201. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1284】 將步驟A中之(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-

(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，612 mg，1.26 mmol)，按照針對實例197描述之反應程序順序(步驟A至E)，得到呈白色固體之呈兩種非鏡像異構物混合物之標題化合物 (45 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)；滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 8H) ppm。

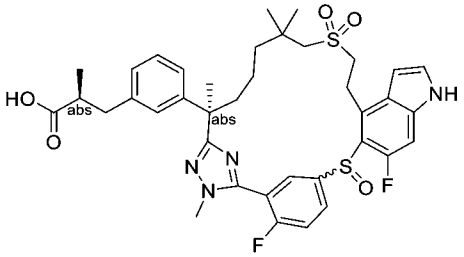
實例202. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



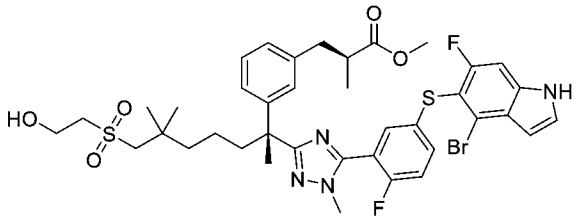
【1285】 將步驟A中之4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-14，0.52 g，1.36 mmol)，按照針對實例197描述之反應程序順序(步驟A至E)，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg)。MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (254 nm)；滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m,

1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

實例204. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



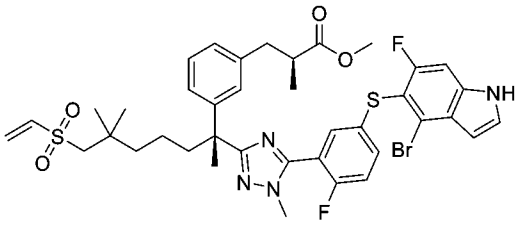
(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯



【1286】 步驟A：向(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，18.00 g，37.1 mmol)及5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，20.10 g，37.1 mmol)在吡啶(150 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(17.88 g，149 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且倒入400 mL水中。將溶液用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將合併之有機相用1 N鹽酸及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(19.00 g，62%)。MS (ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.02分鐘；純度：87% (214 nm)

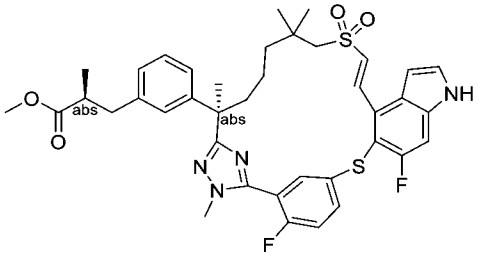
(LC-MS方法4)。

(2S)-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-1,5,5-三甲基-6-乙烯基磺醯基-己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1287】 步驟B：向步驟A產物(18.80 g，22.6 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加三乙胺(9.5 mL，67.8 mmol)及甲磺醯氯(1.10 eq，1.9 mL，24.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.0小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(16.00 g，87%)。MS (ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.13分鐘；純度：96% (214 nm) (LC-MS方法4)。

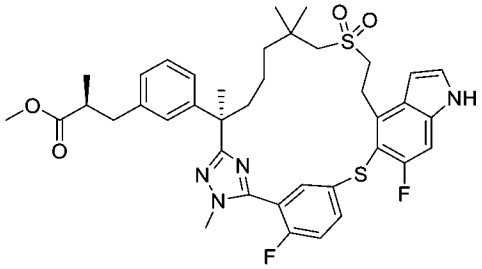
(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1288】 步驟C：在120℃下在氬氣下在2小時內向三乙胺(27 mL，194 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1.98 g，3.88 mmol)在甲苯(700 mL)中之攪拌溶液中滴加步驟B產物(15.80 g，19.4 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。將混合物在120℃下再攪拌0.5小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.80 g，69%)。MS (ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：96% (214 nm) (LC-

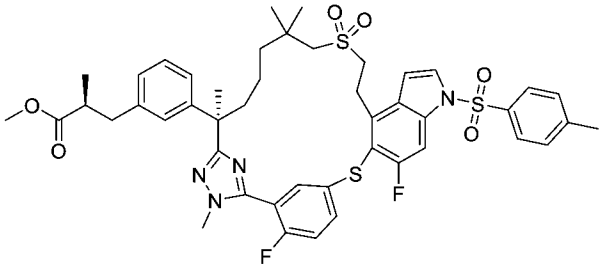
MS方法4)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1289】 步驟D：向步驟C產物(9.65 g，13.2 mmol)在乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，2 g)。將反應混合物在50℃下在氫氣下攪拌4小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈固體之標題化合物(8.90 g，92%)。MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：84% (214 nm) (LC-MS方法4)。

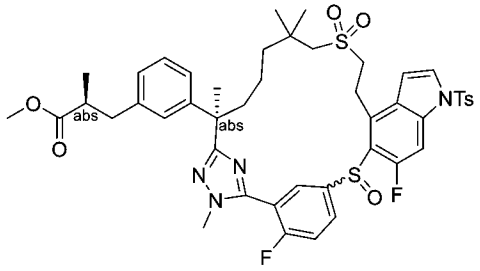
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1290】 步驟E：向步驟D產物(8.75 g，11.9 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加1-(對甲苯基磺醯基)咪唑(5.29 g，23.8 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.6 mL，23.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0-50%

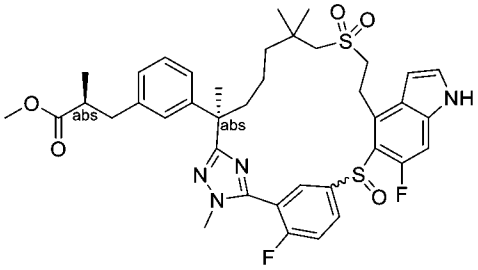
乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(8.30 g，78%)。MS (ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.27分鐘；純度：90% (214 nm) (LC-MS方法34)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



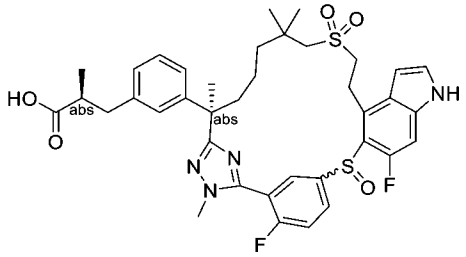
【1291】 步驟F：向步驟E產物(5.00 g，5.62 mmol)在乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加(S,S)-氫安息香(6.02 g，28.1 mmol)、異丙醇鈦(IV) (4.9 mL，16.9 mmol)及三級丁基過氧化氫(1.52 g，16.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入200 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(4.10 g，81%)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.15分鐘；純度：91% (214 nm) (LC-MS方法34)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



【1292】 步驟G：向步驟F產物(1.50 g，1.66 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.46 g，3.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，倒入80 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.10 g，88%)。MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法34)。

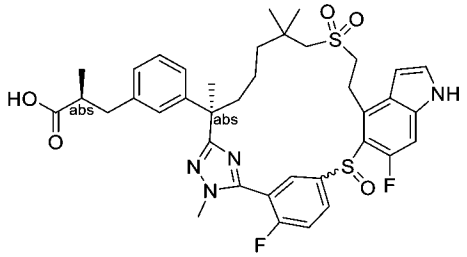
化合物204：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



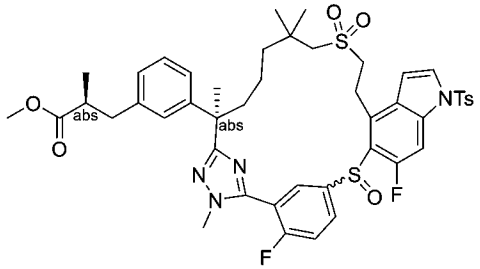
【1293】 步驟H：向步驟G產物(1100 mg，1.46 mmol)在四氫呋喃(16 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8.0 mL，8.00 mmol) (1 M在水中)。將混合物在室溫下攪拌24小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到白色固體。將此白色固體與乙腈一起研磨，得到呈白色固體之標題化合物 (700 mg，65%)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法17)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 8.00-7.85

(m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-6.97 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 4H) ppm。

實例205. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



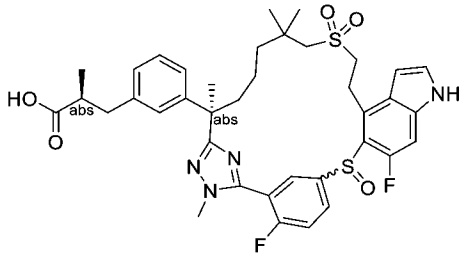
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2之混合物



【1294】 步驟A：向(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(化合物204之步驟E產物，1000 mg，1.12 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加2,3-二羥基琥珀酸(2R,3R)-二乙酯(2319 mg，11.2 mmol)、異丙醇鈦(IV) (1.6 mL，5.62 mmol)及三級丁基過氧化氫(507 mg，5.62 mmol)。將

混合物在40℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且倒入100 mL水中。將溶液用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(700 mg，69%，非鏡像異構物1:非鏡像異構物2 = 35 : 61)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.12分鐘(非鏡像異構物1，35%純度(214 nm))；2.16分鐘(非鏡像異構物2，61%純度，214 nm) (LC-MS方法17)。

化合物205A：(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1

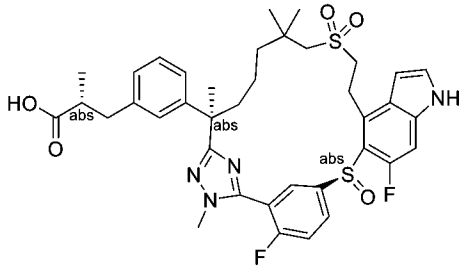


【1295】 步驟B：向步驟A產物(318 mg，0.351 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(74 mg，1.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物(260 mg)使用SFC-150 (Thar, Waters)儀器在以下條件下進行手性SFC分離：管柱：AS 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.03分鐘；樣品溶液：260 mg溶解在21 mL甲醇中；注入體積：1 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1命名為化合物205 (80 mg)；第二溶析物，非鏡像異構物2命名為化合物204 (112 mg)。

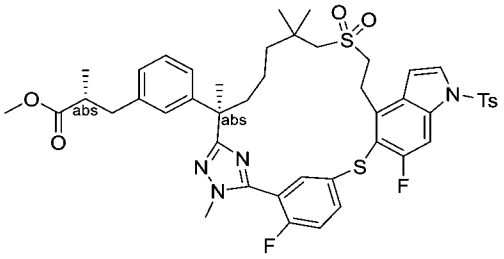
化合物205：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.79分鐘，純度：>99%

(214 nm) (LC-MS方法4)。

實例206. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

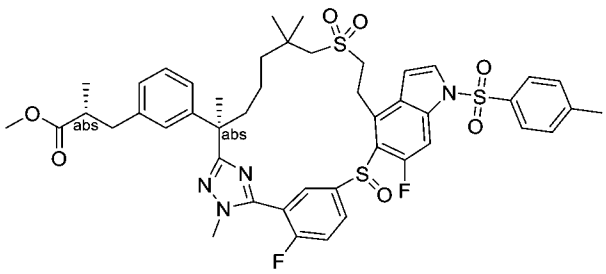


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



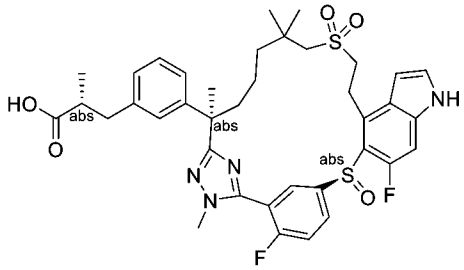
【1296】 步驟A：將步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，16.6 g，33.7 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至E)製備呈油狀物之標題化合物(1.5 g)。MS (ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.62分鐘；純度：91% (214 nm) (LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1297】 步驟B：在30°C下向步驟A產物(3.3 g，3.7 mmol)在乙腈(33 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫(30%在水中，11 mL)及甲苯磺酸(33 mg)。將混合物在30°C下攪拌24小時，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.7 g，52%，兩種非鏡像異構物之混合物)。MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘(純度：45%，214 nm)，2.11分鐘(純度：55%，214 nm) (LC-MS方法34)。

實例206A及206B：(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



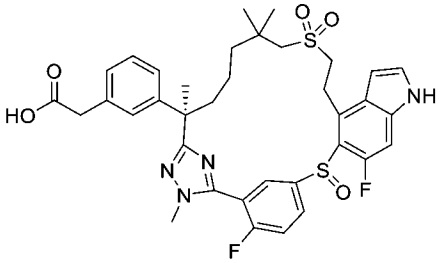
【1298】 步驟C：向步驟B產物(1.7 g，1.88 mmol)在四氫呋喃(15 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(160 mg，3.76 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用水(10 mL)稀釋，且用1 N鹽酸酸化至pH約5-6。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化。呈固體之第一溶析物，非鏡像

異構物1命名為化合物206B (450 mg，33%)。第二溶析物，非鏡像異構物2命名為化合物206A (520 mg，38%)。

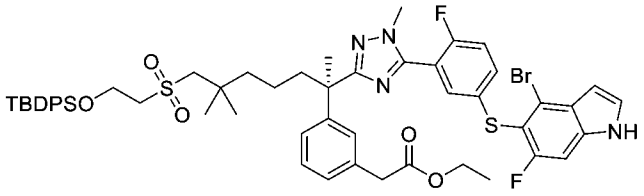
化合物206A：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：95%，214 nm) (LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.07 (m, 1H), 7.98-7.82 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 3.72-3.42 (m, 3H), 3.14-2.88 (m, 4H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.16-1.02 (m, 6H) ppm。

化合物206B：MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：95%，214 nm) (LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.95 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.35 (m, 3H), 3.12-2.94 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.42-1.06 (m, 13H) ppm。

實例209. 2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸

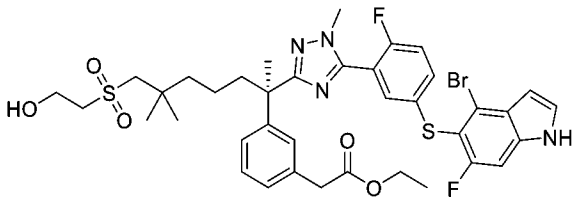


(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



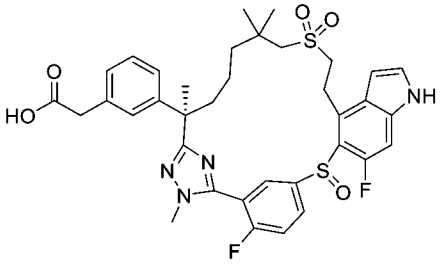
【1299】 步驟A：向(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.20 g，1.69 mmol)在吡啶(15 mL)中之攪拌溶液中添加5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76，1.1 g，2.03 mmol)。將混合物在85℃下攪拌16小時且濃縮。將殘留物用水(40 mL)及1N HCl (15 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.50 g，44%)。MS (ESI): 1055, 1057 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.52分鐘；純度：52%，254 nm) (LC-MS方法4)。

(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



【1300】 步驟B：向步驟A產物(1.5 g，1.4 mmol)在四氫呋喃(21 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(1M在四氫呋喃中，7.1 mL，7.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 45 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.8 g，67%)。MS (ESI): 817, 819 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.06分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法33)。

化合物209A及209B：2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸

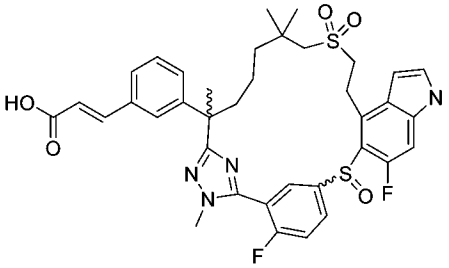


【1301】 步驟C：將(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(此實例之步驟B產物，0.8 g，0.978 mmol)，使用反應程序順序(實例204之步驟B至E，然後實例205之步驟B及C)製備標題化合物。在實例206之相應步驟C自吲唑-脫保護/酯水解獲得之兩種非鏡像異構酸混合物進行手性製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1係化合物209A (12 mg，白色固體)。第二溶析物，非鏡像異構物2係化合物209B (22 mg，白色固體)。

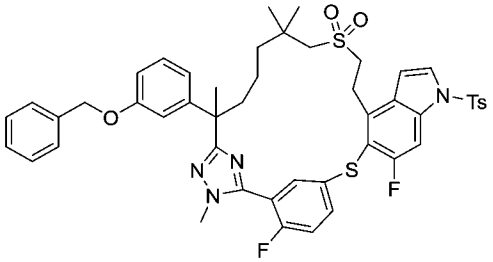
化合物209A：MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.78分鐘；純度：99%，214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物209B：MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97%，214 nm) (LC-MS方法4)。

實例210. (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸之非鏡像異構物1、2、3及4

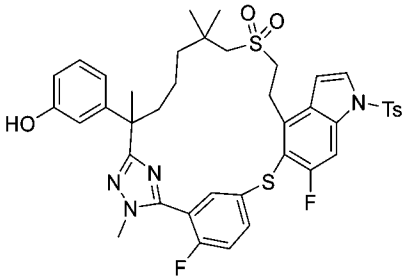


6-(3-苄氧基苯基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12-二氧化物



【1302】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為2-(3-(苄氧基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物69-3，3.10 g，6.32 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至E)製備呈白色固體之標題化合物(750 mg)。MS (ESI): 895 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.27分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法17)。

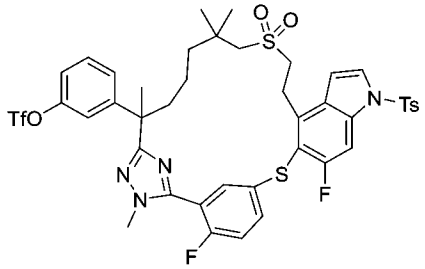
3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯酚



【1303】 步驟B：向步驟A產物(750 mg，0.838 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中

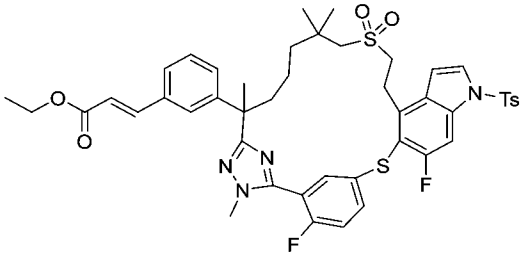
之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三溴化硼(17%在二氯甲烷中) (1.5 mL)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，用飽和碳酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，86%)。MS (ESI): 805 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.01分鐘；純度：86% (214 nm) (LC-MS方法17)。

三氟甲磺酸[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]酯



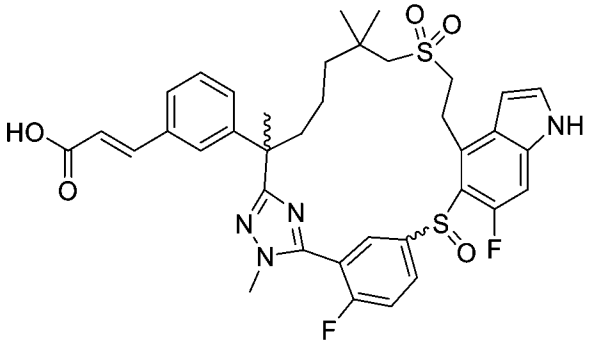
【1304】 步驟C：向 步驟B產物(580 mg，0.721 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(0.30 mL，2.16 mmol)及三氟甲磺酸酐(20.24 mL，1.44 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，用水(30 mL)淬滅，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(580 mg，86%)。MS (ESI): 937 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.24分鐘；純度：93% (214 nm) (LC-MS方法17)。

(E)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯



【1305】 步驟D：向步驟C產物(330 mg，0.35 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加三乙胺(0.098 mL，0.70 mmol)、丙烯酸乙酯(71 mg，0.70 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (25 mg，0.035 mmol)。將混合物在100℃下攪拌5小時，冷卻至室溫，且用水(100 mL)淬滅。將溶液用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(140 mg，45%)。MS (ESI): 887 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.30分鐘；純度：92% (214 nm) (LC-MS方法4)。

化合物210A、210B、210C及210D (E)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-2-烯酸之非鏡像異構物1、2、3及4



【1306】 步驟E：將(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例206之步驟A產物)更換為(E)-3-[3-[22,28-二氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-烯酸乙酯(此實例之步驟D產物)，按照針對實例206描述之反應程序順序(步驟B及C)製備標題化合物之4種非鏡像異構物混合物(80 mg，源自2個手性中心)。此混合物進行製備型HPLC分離，得到19 mg第一溶析物(29%產率，兩種非鏡像異構物之混合物)及18 mg第二溶析物(28%產率，另兩種非鏡像異構物之混合物)。第一溶析物在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20 x 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3分鐘；樣品溶液：15 mg溶解在20 mL甲醇及二氯甲烷中；注入體積：2 mL。第一級分係化合物210A (3 mg，19%)，第二級分係化合物210B (4.9 mg，32%)。

【1307】 第二溶析物亦進行與上述相同之SFC條件。第二溶析物之第一級分係化合物210C (6.5 mg，41%)，第二溶析物之第二級分係化合物210D (4.8 mg，31%)。

化合物210A：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：>99% (滯留時間：1.10分鐘；手性管柱條件：管柱：AS-H；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 65:35；流率：4 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120 bar)。

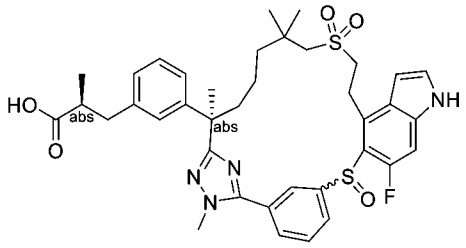
化合物210B：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：99.2% (ee: 98.4%) (滯留時間：2.09分鐘；與化合物210A相同之手性管柱條件)

化合物210C：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：>99% (ee:>99%；滯留時間：1.20分鐘；手

性管柱條件：與化合物210A相同)。

化合物210D：MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法4)。手性純度：99.1% (ee: 98.2%；滯留時間：2.21分鐘；手性管柱條件：與化合物210A相同)。

實 例211. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12,24-三 側 氧 基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2。



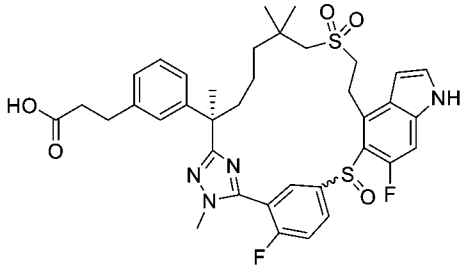
【1308】 將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-13，897 mg，1.66 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D及步驟H)製備標題化合物之兩種非鏡像異構混合物。這兩種非鏡像異構物藉由製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (白色固體，17 mg)命名為化合物211A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (白色固體，19 mg)命名為化合物211B。

化合物211A：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)。

化合物211B：MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法4)。

實例215. 化合物215A及化合物215B。3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三 側 氧 基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之立體異構物1及2



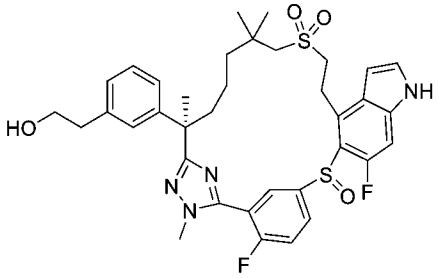
【1309】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-20，1.50 g，3.10 mmol)，使用如實例204中描述之反應程序順序(步驟A、B、C、D、E)，然後實例205中之步驟A，再然後實例204之步驟G及H，以此次序製備標題化合物。兩種非鏡像異構物源自亞碸之形成，在最後步驟藉由製備型HPLC分離。第一溶析物(7.6 mg)，非鏡像異構物1命名為215A；第二溶析物(11 mg)，非鏡像異構物2命名為215B。兩者均為白色固體。

【1310】 化合物215A：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.74分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法3)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-7.72 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.37 (m, 2H), 3.26-2.98 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.43- 0.97 (m, 9H) ppm。

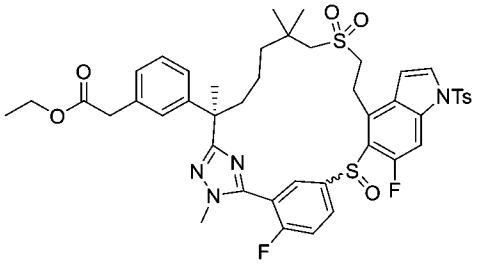
化合物215B：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：98% (214 nm) (LC-MS方法3)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.22-7.77 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H),

3.25-2.96 (m, 3H), 2.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-0.96 (m, 1H) ppm。

實例216. 化合物216A及化合物216B。2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1及2



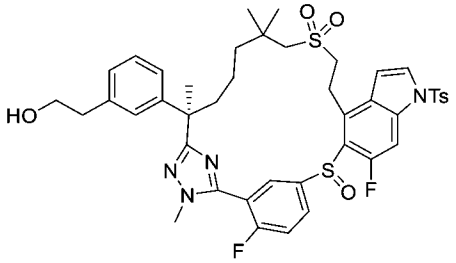
2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1311】 步驟A：將(2S)-2-甲基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(實例209之步驟B產物，0.8 g，0.978 mmol)，使用反應程序順序(實例204之步驟B至E，然後實例205之步驟A)製備標題化合物(305 mg，淡黃色固體，源自亞碸形成之兩種非鏡像異構物之混合物)。LC-MS:

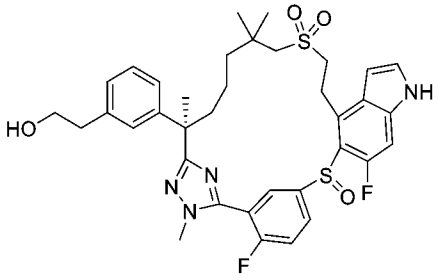
MS (ESI): 891 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.17及2.22分鐘；純度：43%+57%% (214 nm) (LC-MS方法3)。

2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



【1312】 步驟B：向步驟A產物 (100 mg，0.112 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(12 mg，0.56 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(80 mg，77%)。LC-MS: MS (ESI): 849 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.04分鐘；純度：34+59% (214 nm) (LC-MS方法34)。

化合物216A及216B.2-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1及2



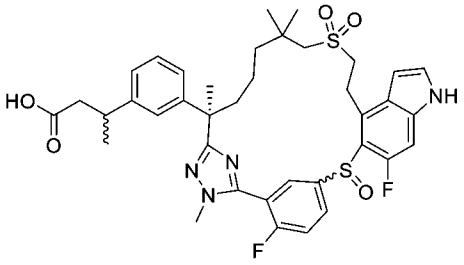
【1313】 步驟C：向(0.08 g，0.094 mmol)在甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(26 mg，0.188 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(7.7 mg；12%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**216A**。第二溶析物(22 mg；33%，白色固體)，非鏡像異構物2命名為**216B**。

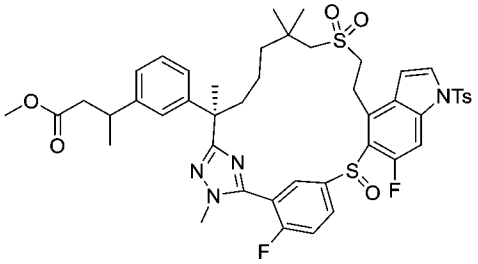
化合物216A：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.86-7.69 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.08-3.69 (m, 5H), 3.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.26-2.98 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物216B：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.12-7.80 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H) ppm。

實例217. 化合物217A及化合物217B◦3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸之非鏡像異構物混合物1及2

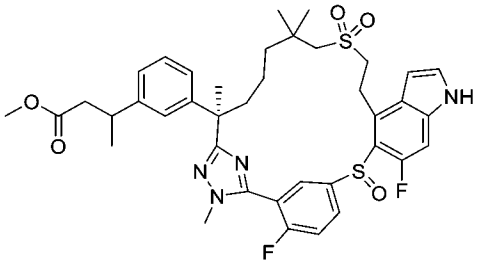


3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸甲酯



【1314】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丁酸甲酯(中間物137-3，940 mg，1.94 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A)製備呈白色固體之標題化合物(43 mg，0.048 mmol，84%)。: LC-MS: MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.89及2.94分鐘(LC-MS方法16)。

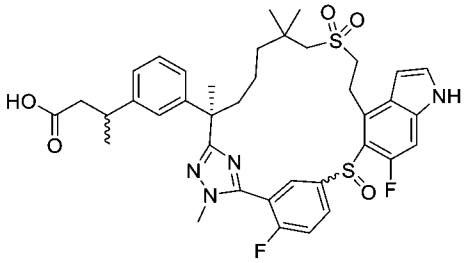
3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸甲酯



【1315】 步驟B：向步驟A產物(43 mg，0.0475 mmol)在甲醇(4.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(33 mg，0.238 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之

石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(34 mg，0.045 mmol，95%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.57及2.63分鐘(LC-MS方法16)。

化合物217A及217B.3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丁酸之非鏡像異構物混合物1及2



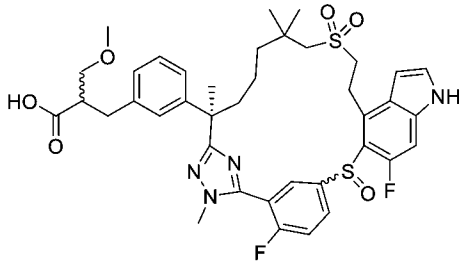
【1316】 步驟C：在30℃下向步驟B產物(34 mg，0.0453 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(38 mg，0.906 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在30℃下攪拌60小時，用水稀釋，且用1N鹽酸酸化至pH約4。將溶液用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(7.2 mg，0.0098 mmol，22%，白色固體)命名為化合物217A。第二溶析物(8.1 mg，0.011 mmol，24%，白色固體)命名為化合物217A。

化合物217A：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.32分鐘；純度：>99% (LC-MS方法16)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.50-7.81 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.25 (m, 4H), 1.24-1.15 (m, 7H), 1.14 - 1.05 (m, 3H) ppm。

化合物217B：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.37分鐘；純度：>99% (LC-MS方法16)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.20-8.14

(m, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60-3.27 (m, 1H), 3.20-2.99 (m, 4H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H), 1.13-1.08 (s, 6H), 1.06 (m, 3H), 1.05-1.00 (m, 1H) ppm。

實例218. 化合物218A及化合物2 218B. 2-[[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1及2



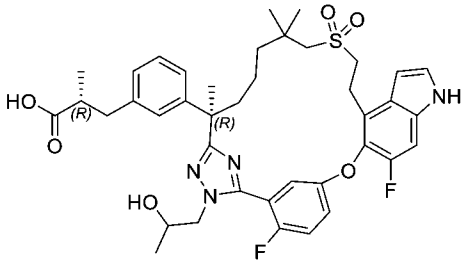
【1317】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯(中間物137-4，2.09 g，4.06 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例**217A及217B**之步驟B及C)製備標題化合物。逆相製備型HPLC之第一溶析物，非鏡像異構物1 (兩種非鏡像異構物之混合物，6.2 mg，0.0081 mmol，白色固體)命名為化合物**218A**。第二溶析物，非鏡像異構物2 (16 mg，0.021 mmol，白色固體)命名為化合物**218B**。

化合物218A：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214nm)。滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.50-7.90 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07 (d,

J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 1H), 3.85-3.55 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.15-1.05 (m, 1H) ppm。

化合物218B：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.79分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.00-7.75 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 4H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.25 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.02 (m, 1H) ppm。

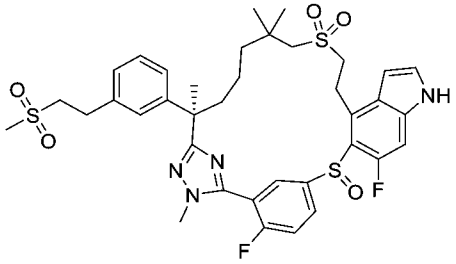
實例219. 化合物219.(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3-(2-羥丙基)-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1318】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(苄氧基)丙基)肼基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-5，180 mg，0.291 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(4.8 mg，0.0064 mmol，兩種非鏡像異構物之混合物)。LC-MS: MS (ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$，純度：

>99% (214 nm)。滯留時間：2.02分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 4H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H) ppm。

實例220. 化合物220A及化合物220B。(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(2-甲基磺醯基乙基)苯基]-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



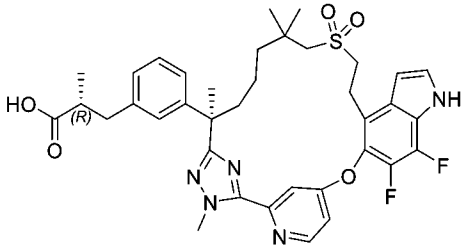
【1319】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼(中間物137-6，0.34 g，0.68 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A以及針對實例217A及217B之步驟B)製備標題化合物。最終化合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物，非鏡像異構物1 (6.0 mg，白色固體)命名為化合物**220A**。第二溶析物，非鏡像異構物2 (16.6 mg，白色固體)命名為化合物**220B**。

化合物220A：LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.07 (d,

J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.85-3.72 (m, 5H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 1.92-1.66 (m, 5H), 1.38-1.19 (m, 6H), 0.98 (s, 3H) ppm。

化合物220B：LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-7.94 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.97-1.91 (m,1H), 1.72 (s, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 1H) ppm。

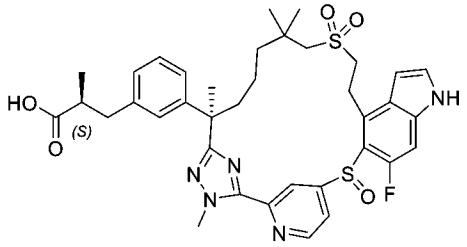
實例221. 化合物221.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



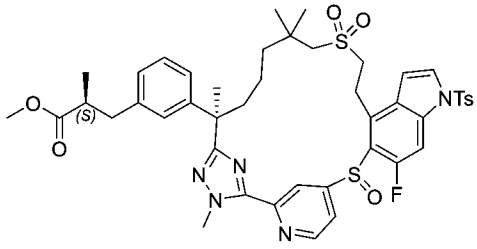
【1320】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.39 g，0.804 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，320 mg，0.80 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(12 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H),

7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 2H), 6.75 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 260-2.56 (m, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.27-1.17(m, 1H), 1.10-1.04 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 4H) ppm。

實例222. 化合物222A及化合物222B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物1及2

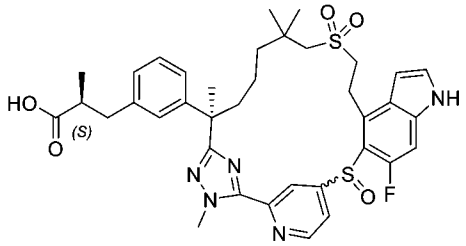


【1321】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.5 g，3.78 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例206描述之步驟B)製備呈兩種非鏡像異構

物混合物之標題化合物(152 mg)。LC-MS: MS (ESI): 888 *m/z* $[M+H]^+$，純度：91% (254 nm)。滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法7)。

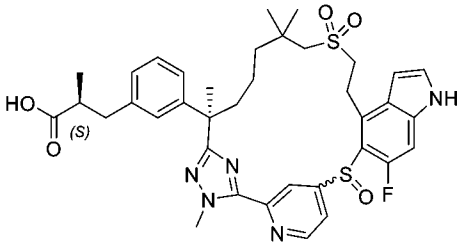
【1322】 然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.2分鐘；樣品溶液：150 mg溶解在30 mL甲醇及二氯甲烷(1:1)中；注入體積：2 mL。第一溶析物(30 mg，20%)命名為非鏡像異構物1。第二溶析物(92 mg，61%)命名為非鏡像異構物2。

化合物222A.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1



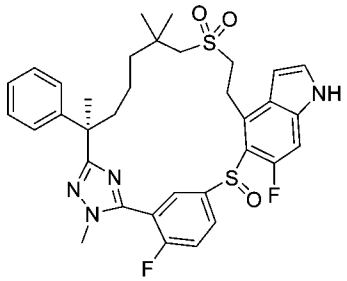
【1323】 步驟B：向步驟A產物之非鏡像異構物1 (30 mg，0.033 mmol)在四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.169 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌48小時，然後用2 mL水稀釋，且用1M鹽酸酸化至pH約4。將溶液用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(8.1 mg，33%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.88分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.72-6.61 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.71-3.47 (m, 2H), 3.25-2.92 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.27-1.79 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.28-0.96 (m, 10H) ppm。

化合物222B.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



【1324】 步驟C：利用步驟B中描述之相同程序，使步驟A產物之非鏡像異構物2 (92 mg，0.1 mmol)水解為呈白色固體之標題化合物(48 mg，65%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.34-6.93 (m, 6H), 6.65-6.50 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 1H), 3.22-2.79 (m, 5H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 3H), 1.38-0.98 (m, 10H) ppm。

實例223. 化合物223A及化合物223B。(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



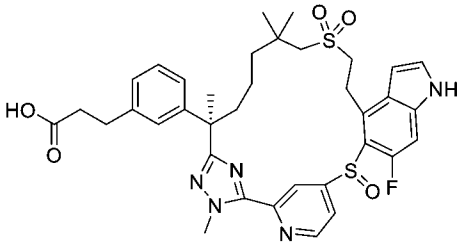
【1325】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，0.43 g，1.11 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例206描述之步驟B，

以及針對實例217A及217B之步驟B)製備呈兩種非鏡像異構物之混合物之標題化合物(55 mg)。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(6 mg)，非鏡像異構物1命名為223A。第二溶析物(17 mg)，非鏡像異構物2命名為223B。

化合物223A：LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.62 (s, 1H), 8.32-7.70 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H),1.82-1.66 (m, 5H), 1.24-0.99 (s, 9H) ppm。

化合物223B：LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.17(s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 1H) ppm。

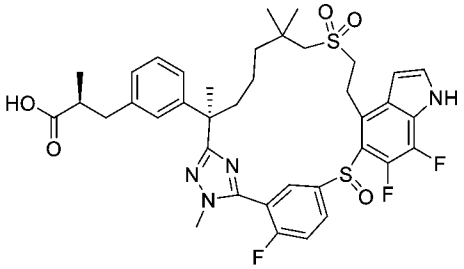
實例224. 化合物224. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



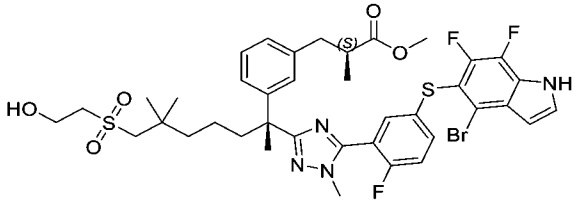
【1326】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸甲酯(中間物45-20，610 mg，1.25 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫

代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，600 mg，1.51 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至F及H)製備標題化合物(55 mg)，呈單種非鏡像異構物(63.1 mg，57%)，呈白色固體。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.25-6.93 (m, 5H), 6.44 (brs, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.53-1.34 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 3H) , 1.15-1.04 (m, 4H) ppm。

實例225. 化合物225A及化合物225B。(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2



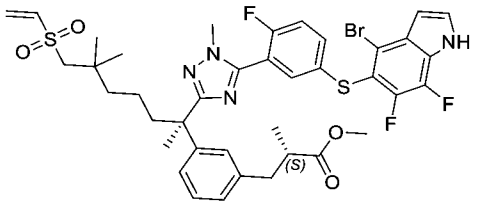
(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1327】 步驟A：向(2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137-1，3.20 g，8.66 mmol)

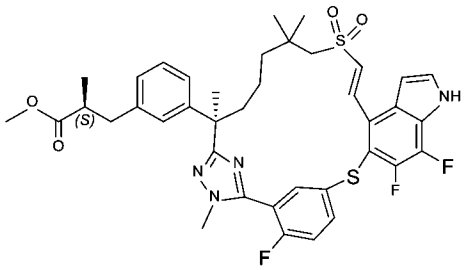
及5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，2.80 g，5.01 mmol)在吡啶(30 mL)中之攪拌溶液中添加硫酸鎂(5 g)。將反應混合物在80℃下攪拌隔夜，用水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.80 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 849, 851 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



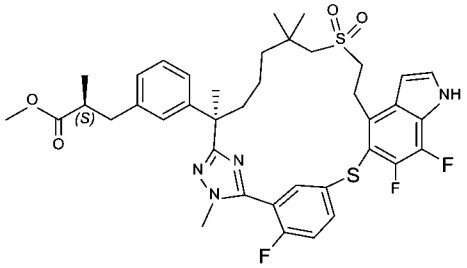
【1328】 步驟B：在室溫下向來自步驟A之產物(3.80 g，4.47 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(1.9 mL，13.4 mmol)及甲磺醯氯(0.45 mL，5.81 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，且用二氯甲烷(40 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(3.40 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$，純度：81% (214 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1329】 步驟C：將三乙胺(0.96 mL，6.61 mmol)及雙(三三級丁基膦)鈀(0)(0.42 g，0.818 mmol)在甲苯(400 mL)中之溶液在室溫下用氬氣脫氣15分鐘。在120°C下在2小時內向此溶液中滴加含來自步驟B之產物(3.40 g，4.09 mmol)之甲苯(20 mL)。在添加之後，將混合物在100°C下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.40 g，80%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法4)。

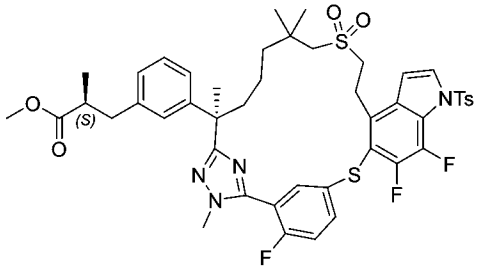
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1330】 步驟D：向來自步驟C之產物(2.40 g，3.60 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加10%碳載鈀(用約55%水潤濕，1 g)。將反應混合物在50°C下在氫氣下攪拌2小時。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾餅用乙醇(3 x 50 mL)洗滌。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(2.3 g，85%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法4)。

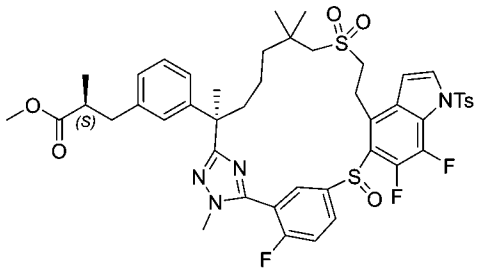
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-

(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1331】 步驟E：向來自步驟D之產物(1.50 g，1.99 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲苯磺醯基-1H-咪唑(1.78 g，7.96 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.2 mL，7.96 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(20 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(900 mg，49%)。LC-MS: MS (ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.25分鐘(LC-MS方法4)。

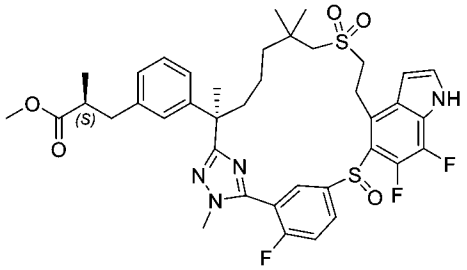
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1332】 步驟F：向來自步驟E之產物(900 mg，0.992 mmol)在乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加(S,S)-氫安息香(1.06 g，4.96 mmol)、異丙醇鈦(iv) (0.87 mL，

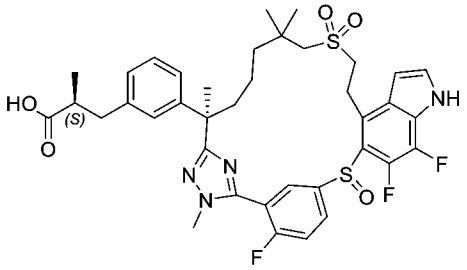
2.98 mmol)及三級丁基過氧化氫(0.27 g，2.98 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4天，倒入20 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(820 mg，89%)。LC-MS: MS (ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89% (214 nm)。滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[rac-(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



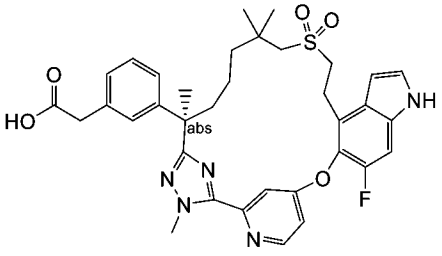
【1333】 步驟G：向來自步驟F之產物(820 mg，0.888 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(5 ml，1 M在四氫呋喃中)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入20 mL水中，且用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠層析法(20 g矽膠管柱，用含0-90%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(570 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，純度：92% (214 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法4)。

(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1334】 步驟H：向步驟G產物(570 mg，0.741 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(159 mg，0.380 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(335 mg，60%，非鏡像異構物2)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：8.97分鐘(LC-MS方法49)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24-7.82(m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52-1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06-0.94 (m, 4H) ppm。

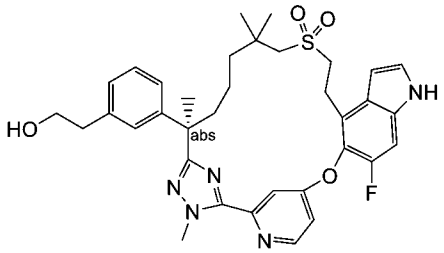
實例226. 化合物226.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



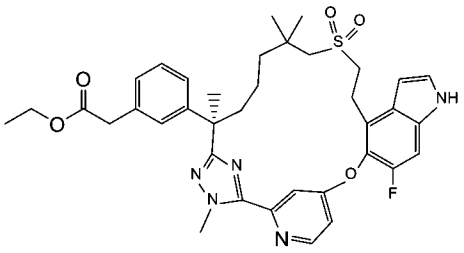
【1335】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)

磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-8，0.80 g，1.7 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.71 g，1.87 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 660 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.06分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 8H) ppm。

實例227. 化合物227. 2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇

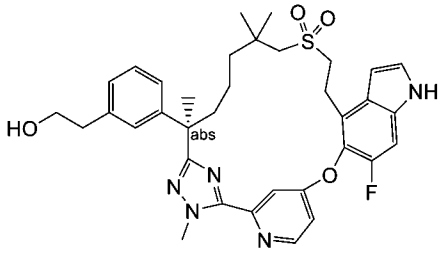


2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇乙酯



【1336】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-2-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-8，0.80 g，1.7 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.71 g，1.87 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(160 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法4)。

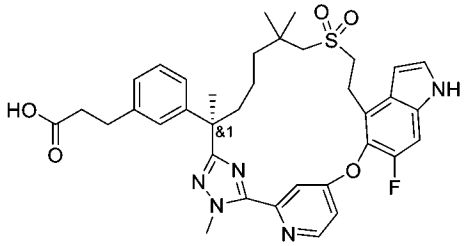
化合物227. 2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



【1337】 步驟B：向步驟A產物(85 mg，0.12 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(13 mg，0.618 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(38.7 mg，產率49%)。LC-MS: MS (ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 8H) ppm。

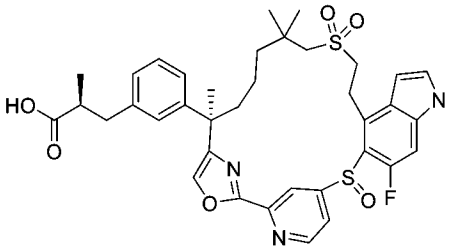
實例228. 化合物228.3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1338】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-8，0.83 g，1.71 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物133-1，0.65 g，1.71 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(13 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.3-8.05 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.09- 1.97 (m, 1H), 1.82-1.71

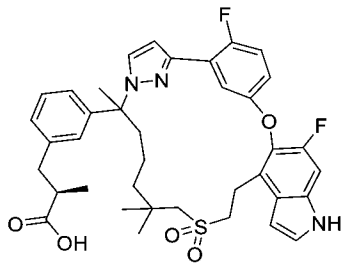
(m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 8H) ppm。

實例229. 化合物229. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

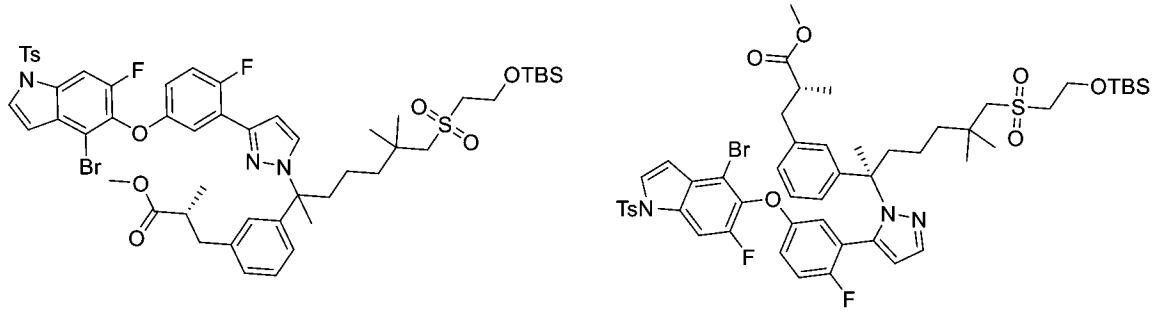


【1339】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶甲酸(中間物133A-2，1.90 g，2.46 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，903.8 mg，2.46 mmol)，使用反應程序順序(針對實例192描述之步驟A至C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D、F及G)製備呈白色固體之標題化合物(1.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33-6.97 (m, 5H), 6.61 (brs, 1H), 5.4 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.21-1.00 (m, 5H) ppm。

實例230. 化合物230.(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸



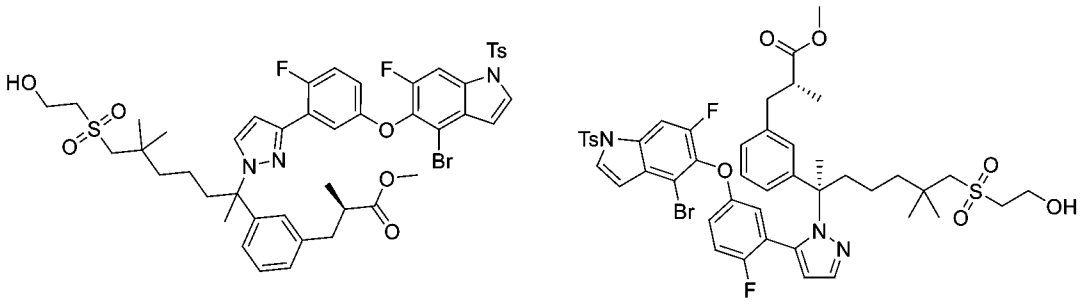
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之混合物



【1340】 步驟A：向4-溴-6-氟-5-(4-氟-3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚(中間物21D，800 mg，1.47 mmol)及7-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基酯 (中間物155，3.00 g，4.36 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加12-苯基苯并[b]吩噻嗪(PTH1) (24 mg，0.0735 mmol)及四氟硼-2,4,6-三甲基吡啶-1-鎓(614 mg，2.94 mmol)。將混合物攪拌，且在Ar下在室溫(用風扇冷卻)下用40W LED (450 nm)照射72小時。將固體藉由過濾移除。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0-30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題混合物(2.7 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 1068, 1070 *m/z* $[M+H]^+$，純度：22%+29% (214 nm)。滯留時間：3.38及3.50分鐘(LC-MS方法21)。

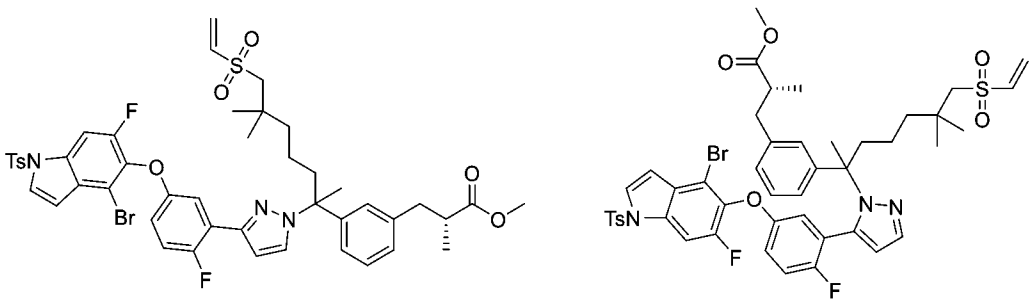
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之混合物



【1341】 步驟B：向四丁基氟化銨(4.0 mL，4.00 mmol)之攪拌溶液中添加乙酸(1.0 mL，17.5 mmol)。然後將溶液在室溫下用步驟A混合物(2.70 g，0.556 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液處理，且攪拌2小時。將混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和氯化銨溶液(20 mL)，鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物之混合物(2.0 g，99%)。LC-MS: MS (ESI): 954, 956 *m/z* $[M+H]^+$，純度：33%+28% (214 nm)。滯留時間：2.30及2.37分鐘(LC-MS方法21)。

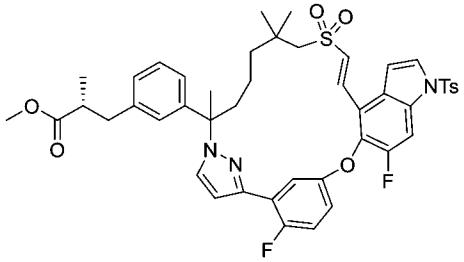
(2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯及(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



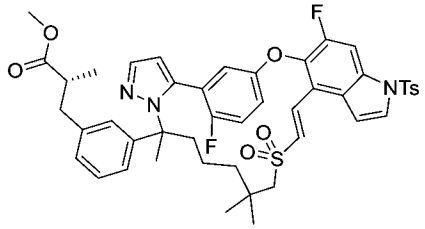
【1342】 步驟C：在室溫下向步驟B混合物(2.00 g，0.69 mmol)在二氯甲烷

(20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.88 mL，6.32 mmol)，然後添加甲磺醯氯(5.36 eq，0.24 mL，3.14 mmol)。將混合物攪拌2小時且濃縮。殘留物首先使用逆相急速層析法(用含10至80%乙腈之水(0.3%三氟乙酸)溶析)純化，然後使用自動矽膠急速層析法(用含0至30%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題混合物(700 mg，0.35 mmol，50%)。LC-MS: MS (ESI): 936, 938 *m/z* $[M+H]^+$，純度：41%+47% (214 nm)。滯留時間：2.38及2.46分鐘(LC-MS方法21)。

區域異構物1，(2R)-3-[3-[(13E)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



及區域異構物2，(2R)-3-[3-[(14E)-23,29-二氟-7,11,11-三甲基-13,13-二側氧基-20-(對甲苯基磺醯基)-25-氧雜-13λ6-硫雜-5,6,20-三氮雜戊環[24.3.1.02,6.016,24.017,21]三十碳-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-癸烯-7-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



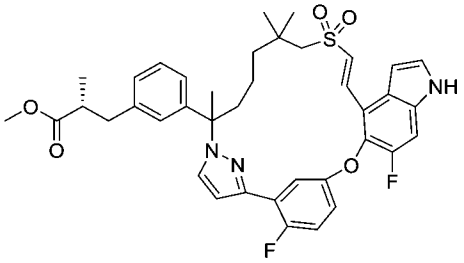
【1343】 步驟D：在30分鐘內在氬氣下在100°C下向雙(三三級丁基膦)鈀(0) (131 mg，0.255 mmol)及三乙胺(1.2 mL，8.54 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加步驟C混合物(150 mg，0.066 mmol)在甲苯(2 mL)中之溶液。將混合物回流16小時且濃縮。殘留物使用自動急速層析法(用含0至50%乙酸乙酯之石油醚

溶析)純化，得到第一溶析物，區域異構物1 (25 mg，0.029 mmol，11%)及第二溶析物，區域異構物2 (50 mg，0.058 mmol，23%)，兩者均呈無色油狀物。

區域異構物1：LC-MS: MS (ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.68分鐘(LC-MS方法33)。

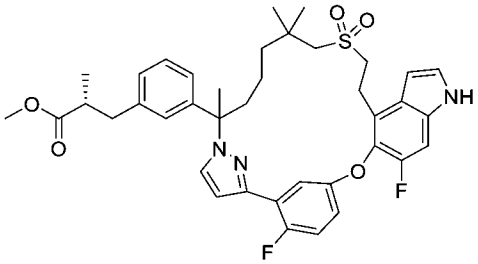
區域異構物2：LC-MS: MS (ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$，純度：50% (214 nm)。滯留時間：2.46分鐘(LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-[(13E)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



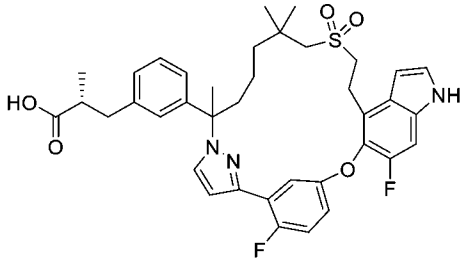
【1344】 步驟E. 向步驟D產物之區域異構物1 (25 mg，0.0292 mmol)之溶液中添加含碳酸鉀(10 mg，0.0724 mmol)之甲醇(10 mL)。將混合物在室溫下攪拌16小時，用1 N鹽酸中和，且濃縮。殘留物使用自動矽膠急速層析法(用含0至80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到標題化合物(7 mg，0.01 mmol，34%)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：74% (214 nm)。滯留時間：2.36分鐘(LC-MS方法33)。

(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1345】 步驟F：在氫氣下在50℃下將步驟E產物(7.0 mg，0.01 mmol)及碳載鈀(7.0 mg，10%，50%濕)在乙醇(3 mL)中之攪拌溶液攪拌2小時，冷卻至室溫且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈無色油狀物之粗標題化合物(7 mg，0.01 mmol，95%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)。滯留時間：2.41分鐘(LC-MS方法33)。

化合物230.(2R)-3-[3-(22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-5,19,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸

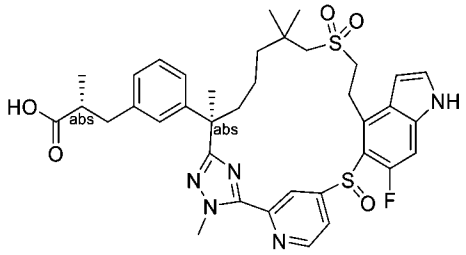


【1346】 步驟G：在室溫下將步驟F產物(7.0 mg，0.01 mmol)及氫氧化鋰一水合物(4.2 mg，0.1 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液攪拌16小時，然後用鹽酸(1M)中和至pH約7，且用乙酸乙酯(2 x 3 mL)萃取。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物使用製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.0 mg，0.007 mmol，73%)。LC-MS: MS (ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (254 nm)。滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法21)。

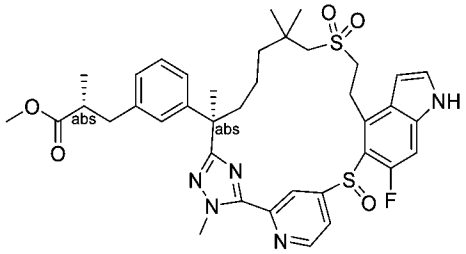
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz,

1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.45-1.17 (m, 4H), 1.09-0.81 (m, 10H) ppm。

實例231. 化合物231.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯

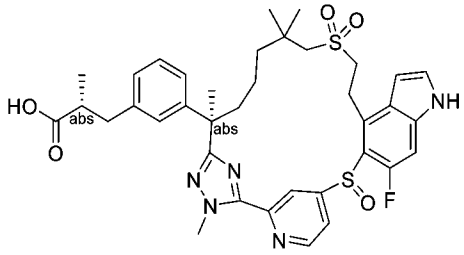


【1347】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，6.87 g，17.33 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，7 g，14.44 mmol)，使用反應程序序列(針對實例204描述之步驟A至F，然後針對實例**217A及217B**描述之步驟B)製備標題化合物(1.4 g)，其中含有約5%另一非鏡像異構物。為了移除

不純之非鏡像異構物，甲酯在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-200 (Thar, Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中)＝65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.2分鐘；樣品溶液：650 mg溶解在70 ml甲醇中；注入體積：1.5 mL。獲得510 mg標題甲酯。

LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法21)。

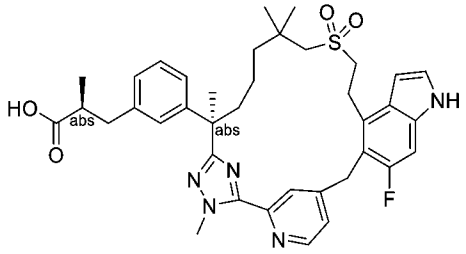
化合物231. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1348】 步驟B：向步驟A產物(510 mg，0.69 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(2 mL，1M在水中)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(321.3 mg，64%)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-6.97 (m, 6H), 6.57 (brs, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.18-2.86 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.36-1.00 (m, 10H) ppm。

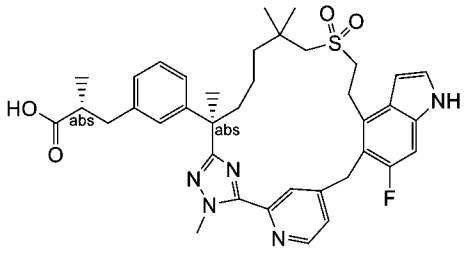
實例233. 化合物233.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



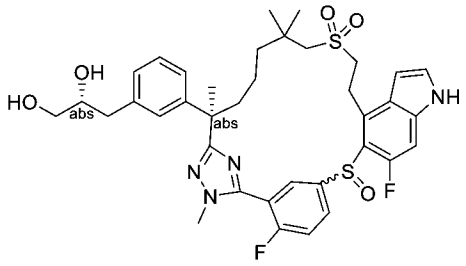
【1349】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，200 mg，0.413 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，172 mg，0.454 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(9.5 mg，0.014 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 6H) ppm。

實例234. 化合物234.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

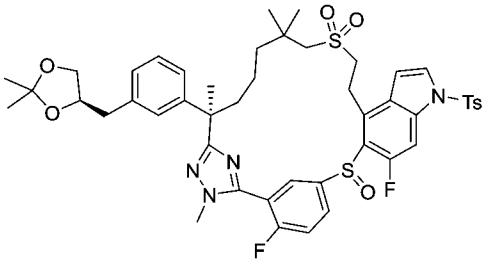


【1350】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，300 mg，0.619 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，258 mg，0.681 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(6.7 mg，0.01 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.47 (s 1H), 4.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 6H) ppm。

實例235. 化合物235A及化合物235B。(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2

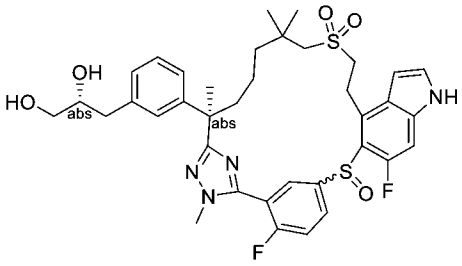


(6R)-6-[3-[[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物



【1351】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物112-1，310 mg，0.622 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈淺黃色油狀物之標題化合物(40 mg，0.044 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 919 *m/z* $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法004)。

化合物235A及化合物235B。(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



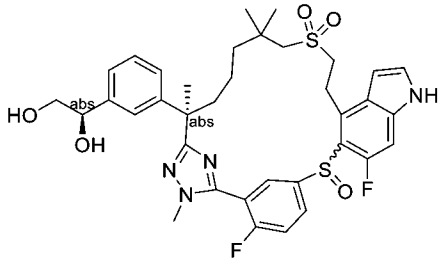
【1352】 步驟B：向步驟A產物 (40 mg，0.044 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(4.2 mg，0.022 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。然後用碳酸鉀(30 mg，0.22 mmol)處理。將混合物在室溫下再攪拌2小時，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化。第一溶析物命名為**235A (STEREOISOMER 1)** (3.9 mg，0.00539 mmol，12%，約7:3 R及S混合物在二醇位置)；第二溶析物命名為**235B (STEREOISOMER 2)** (5.7 mg，0.00787 mmol，18%，約7:3 R及S混合物在二醇位置)，兩者均呈白色固體。

235A：LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

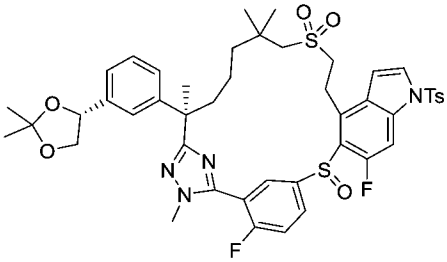
235B：LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.18-2.96 (m, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm。

實例236. 化合物236A及化合物236B。(1R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-

四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2



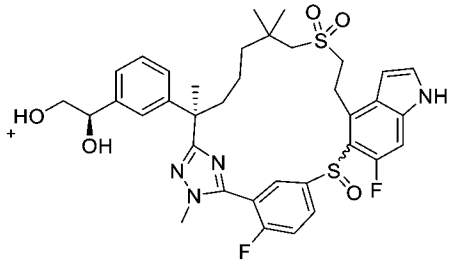
(6R)-6-[3-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物



【1353】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)苯基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基庚烷醯肼(中間物107-4，185 mg，0.382 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物(60 mg，0.066 mmol)，兩種非鏡像異構物之混合物。LC-MS: MS (ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.12及2.17分鐘(LC-MS方法4)。

化合物236A及化合物236B。(1R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物1及2

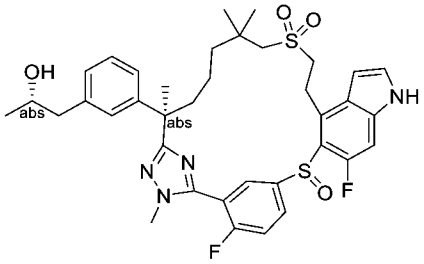


【1354】 向步驟A產物(70 mg，0.077 mmol)在甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸一水合物(7.4 mg，0.039 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時，然後用碳酸鉀(53 mg，0.39 mmol)處理，且再攪拌2小時。將混合物用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化。第一溶析物(2.1 mg，0.003 mmol，3.8%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**236A**。第二溶析物(4.8 mg，0.0068 mmol，8.7%，白色固體)命名為**236B**。

化合物**236A**：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H),7.80-7.72 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25-7.08 (m, 5H), 6.68-6.67 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-1.47 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 3H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 8H), 1.14-1.07 (m, 1H) ppm。

化合物**236B**：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.2 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11-7.86 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 1H) ppm。

實例237. 化合物237A及化合物237B。(2S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇之非鏡像異構物1及2



【1355】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(S)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-8，540 mg，1.11 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例**217A及217B**描述之步驟B)製備呈混合物之標題化合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(10 mg，0.0144 mmol，白色固體)，非鏡像異構物1命名為237A；第二溶析物(17 mg，0.0236 mmol，白色固體)，非鏡像異構物2命名為237B。

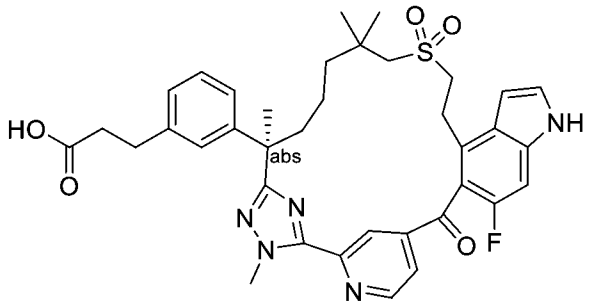
LC-Mass方法：移動相：A：水(0.01%TFA) B：乙腈(0.01%TFA) 梯度：在1.5 min內5%升至95%B，95%B持續1.7 min。流率：2.0 mL/min 管柱：Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5um。LC純度：100% (214 nm)；Mass：對於P1，在1.77 min時發現峰709.0 (M+H)+，且對於P2，在1.81 min時發現峰709.8 (M+H)+。

化合物237A：LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.2-7.8 (m, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.69

(s, 3H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.14-1.00 (m, 7H) ppm。

化合物237B：LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 4H), 1.21-1.06 (m, 9H) ppm。

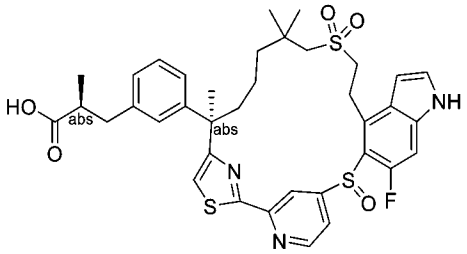
實例238. 化合物238.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



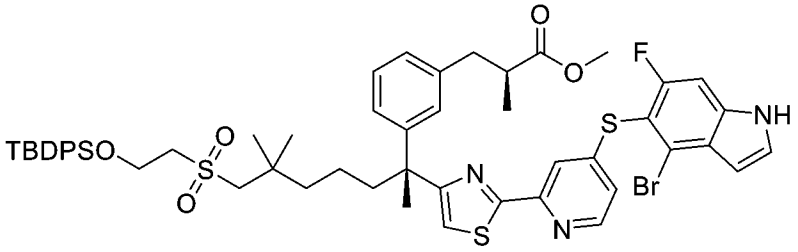
【1356】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物58-8，0.54 g，1.12 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-羰基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-2，0.44 g，1.12 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(8.7 mg)。LC-MS: MS (ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.63分鐘(LC-MS方法17)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*

=8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.44-1.30 (m,1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 8H) ppm。

實例239. 化合物239A及化合物239B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



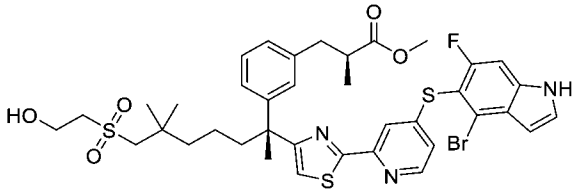
(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1357】 步驟A：向4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物76D-1，297 mg，0.777 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，600 mg，0.78 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用100 mL水淬滅。將

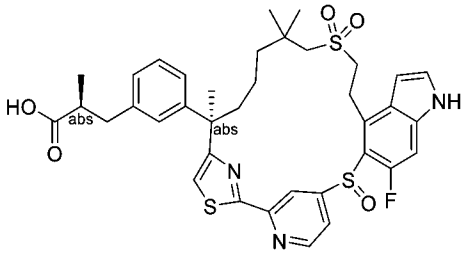
溶液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之粗標題化合物(810 mg，0.614 mmol，79%)。此固體不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 1054, 1056 *m/z* $[M+H]^+$，純度：50% (214 nm)。滯留時間：3.08分鐘(LC-MS方法4)。

(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1358】 步驟B：向粗步驟A產物(810 mg，0.614 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(1.23 mL，1M在四氫呋喃中，1.23 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用石油醚:乙酸乙酯 = 1:1溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(480 mg，0.529 mmol，86%)。LC-MS: MS (ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$，純度：81% (214 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法4)。

化合物239A及化合物239B。(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,28,30-三氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



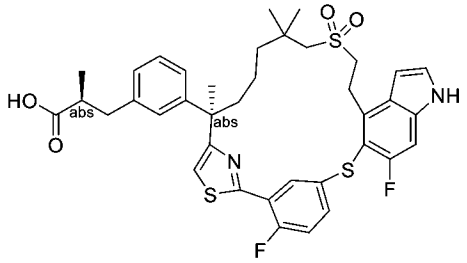
【1359】 將(2S)-2-甲 基-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-溴-6-氟-1H-吲 哚-5-基)硫基]-2-氟-苯基]-1-甲基-1,2,4-三唑-3-基]-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-己基]

苯基]丙酸甲酯(實例204之步驟A產物)更換為(S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)噻唑-4-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(此實例之步驟B產物，480 mg，0.53 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟B、C、D、E、F，然後實例217A及217B之步驟B及C)製備呈混合物之標題化合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(7.9 mg，0.011 mmol，白色固體)，非鏡像異構物1命名為**239A**。第二溶析物(8.8 mg，0.0121 mmol)，非鏡像異構物2命名為化合物**239B**。

化合物239A：LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.13-6.89 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 8H), 1.06-0.98 (m, 6H) ppm。

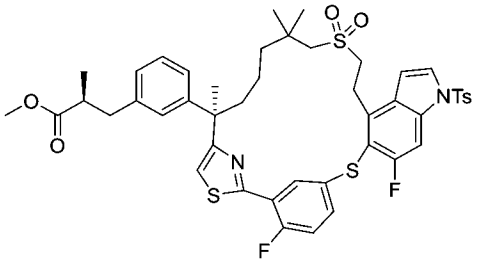
化合物239B：LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.13-6.89 (m, 5H), 6.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.29-1.13 (m, 8H), 1.06-0.99 (m, 6H) ppm。

實例240. 化合物240.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



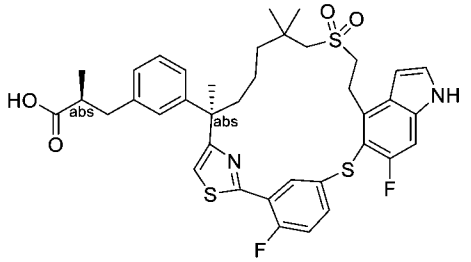
(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺

醯基)-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1360】 步驟A：將4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代甲醯胺(中間物76D-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯胺(中間物76D，336 mg，0.842 mmol)，使用反應程序順序(實例239A及239B之步驟A至B，然後針對實例204描述之步驟B、C、D及E)製備標題化合物(240 mg，0.269 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 891 *m/z* $[M+H]^+$，純度：85% (214 nm)。滯留時間：2.59分鐘(LC-MS方法34)。

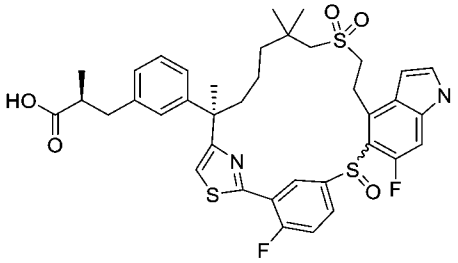
化合物240.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1361】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0449 mmol)在四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(0.50 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.50 mL，0.50 mmol，1 M在水中)。將混合物在室溫下攪拌16小時，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(18.5 mg，0.026 mmol，57%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時

間：2.10分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.01-0.91 (m, 4H) ppm。

實例241. 化合物241A，化合物241B. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3,12λ6,24λ4-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



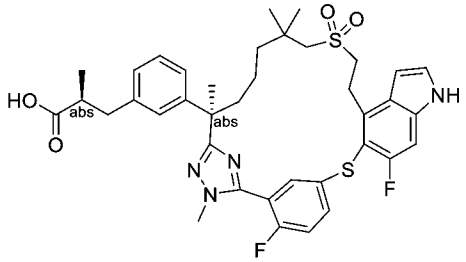
【1362】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟E產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-3,12λ6,24-三硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例**240**之步驟A產物，240 mg，0.269 mmol)，使用反應程序順序(針對實例205描述之步驟A，然後實例217A及217B之步驟B及C，以此次序)製備呈兩種非鏡像異構物之混合物之標題化合物。這兩種非鏡像異構物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(10.7 mg，0.0145 mmol)，非鏡像異構物1命名為**241A**；第二溶析物(7.5 mg，0.0101 mmol)，非鏡像異構物2命名為**241B**。

化合物241A：LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯

留時間：2.13分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.83 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.19 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.65-1.41 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

化合物241B：LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法34)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 6H) ppm。

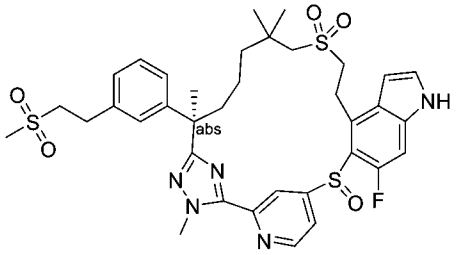
實例242. 化合物242.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1363】 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物，150 mg，0.204 mmol)進行針對實例204描述之步驟G且水解，得到呈白色固體之標題化合物(113 mg，0.16 mmol，77%)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.76 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.20-

7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84-3.65 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 10H) ppm。

實例243. 化合物243A及化合物243B。(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-6-[3-(2-甲基磺醯基乙基)苯基]-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯12,12,24-三氧化物之非鏡像異構物1及2



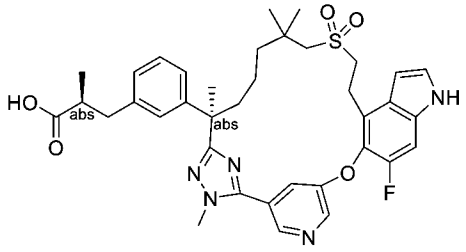
【1364】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)苯基)庚烷醯肼(中間物137-6，0.5 g，1.02 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，0.403 g，1.02 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例217A及217B描述之步驟B，以此次序)製備呈非鏡像異構物混合物之標題化合物。混合物藉由逆相製備型HPLC分離。第一溶析物(3.7 mg)，非鏡像異構物1命名為化合物243A。第二溶析物(12 mg)，非鏡像異構物2命名為化合物243B。

化合物243A：LC-MS: MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.35-8.30 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.05 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.72-3.50 (m,

2H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 2H), 1.19-0.87 (m, 6H) ppm。

化合物243B：: LC-MS: MS (ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.71 (m, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.00 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.62-3.37 (m, 5H), 3.25-3.09 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

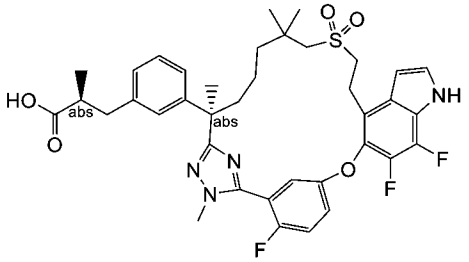
實例244. 化合物244.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1365】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，2.14 g，4.42 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-4，2.1 g (53%純度)，2.93 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(237.5 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* =

10.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.14-0.86 (m, 11H) ppm。

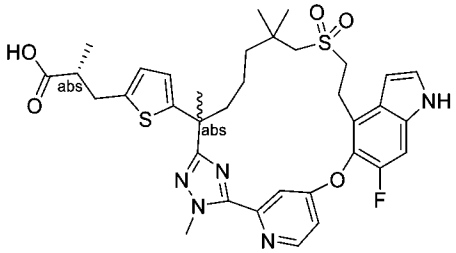
實例245. 化合物245.(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1366】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.60 g，1.24 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，670 mg，1.23 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(71 mg)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.4-1.28 (m, 1H),

1.26-1.15 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 10H) ppm。

實例246. 化合物246A及化合物246B.(2R)-3-[5-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]-2-噻吩基]-2-甲基-丙酸



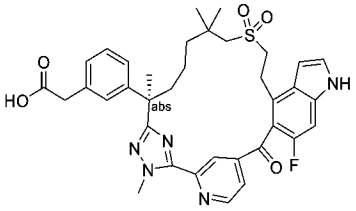
【1367】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2R)-3-(5-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)噻吩-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-27，550 mg，1.12 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物133，683 mg，1.35 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F)製備標題化合物。來自相應步驟D之兩種非鏡像異構物混合物(250 mg)在步驟E中藉由手性逆相HPLC分離成兩種非鏡像異構酯。使第一溶析物(87 mg)，非鏡像異構物1進一步水解為**246A** (51 mg，0.071 mmol)。使第二溶析物(87 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為呈白色固體之**246B** (50 mg，0.071 mmol)。

化合物**246A**：LC-MS: MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.65-2.55

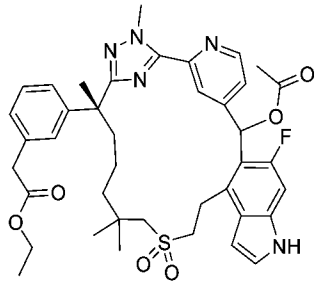
(m, 2H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 8H) ppm。

化合物**246B**：LC-MS: MS (ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.58分鐘(LC-MS方法30)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.85 (m, 8H) ppm。

實例247. 化合物247.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



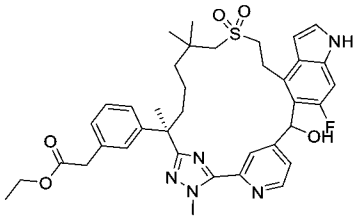
2-[3-[(6R)-24-乙醯氧基-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1368】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲

基胂基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為 (R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基胂基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，0.64 g，1.46 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯(中間物150-5，1.30 g，1.83 mmol)，使用反應程序順序(針對實例6描述之步驟A，隨後實例192之步驟C，然後針對實例6描述之步驟B、C、D)製備呈黃色固體之標題化合物(380 mg)。LC-MS: MS (ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$，純度：34 + 58% (214 nm)。滯留時間：2.00 + 2.03分鐘(LC-MS方法4)。

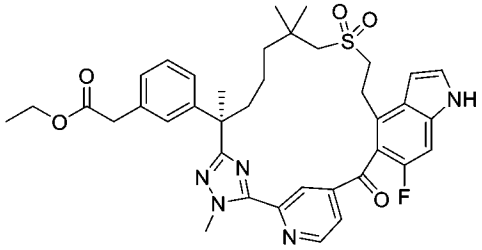
2-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1369】 步驟B：向步驟A產物(381 mg，0.51 mmol)在甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(142 mg，1.02 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(300 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：37 + 53% (214 nm)。滯留時間：1.95 + 2.00分鐘(LC-MS方法4)。

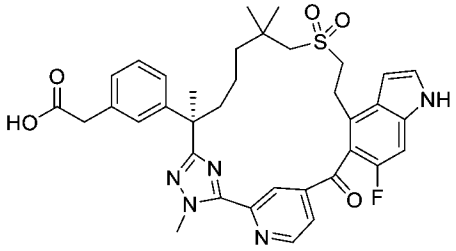
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1370】 步驟C：在0°C下向步驟B產物(300 mg，0.43 mmol)之攪拌溶液中添加含1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物(359 mg，1.28 mmol)之二甲亞碸(6 mL)及二氯甲烷(6 mL)。將混合物在0°C下攪拌3小時，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉(30 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(0.21 g，70%)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：85% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法17)。

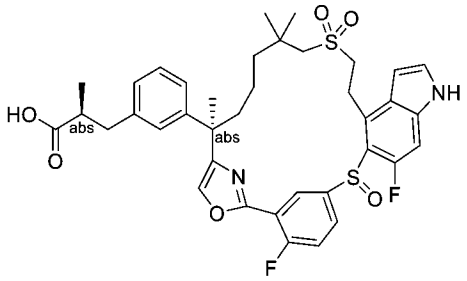
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



【1371】 步驟D：向步驟C產物(210 mg，0.30 mmol)在四氫呋喃(6 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(63 mg，1.50 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(151 mg，75%)。LC-MS: MS (ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.16分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H),

7.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.15-0.96 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.88 (s, 6H)ppm。

實例248. 化合物248A及化合物248B.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



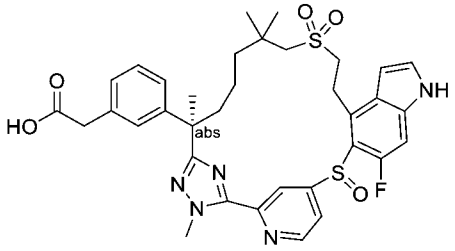
【1372】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯甲酸(中間物133A-3，1.05 g，2.72 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸酯(中間物17-17，2.10 g，2.72 mmol)，使用反應程序順序(針對實例192描述之步驟A至C，針對實例204描述之步驟B至E，然後針對實例205描述之步驟A，以及針對實例204描述之步驟G及H)製備標題化合物。來自實例205之相應步驟A之兩種非鏡像異構混合物在實例204之相應步驟G藉由逆相手性製備型HPLC分離。按照針對實例204描述之程序(步驟H)，使第一溶析物(28 mg)，非鏡像異構物1進一步水解為化合物**248A** (22 mg，86%)；使第二溶析物(12 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為化合物**248B** (7.8

mg，64%)。

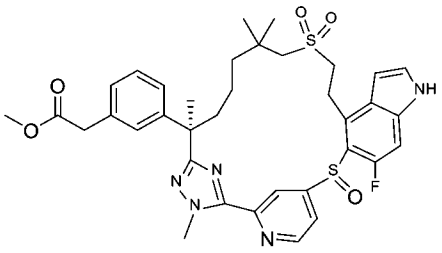
化合物**248A**：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (brs, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.46-3.43 (m, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 3H) ppm。

化合物**248B**：LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.55 (s, 1H),7.82-7.63 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 4H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 6H) ppm。

實例249. 化合物249A，化合物249B.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物1及2



2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸甲酯之非鏡像異構物1及2

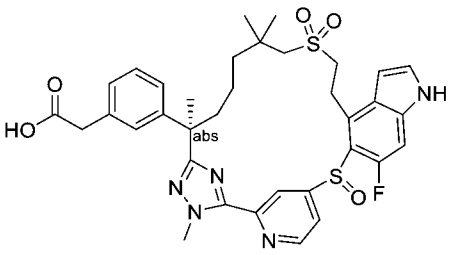


【1373】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.19 g，3.0 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.77 g，2.50 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A，隨後針對實例192之步驟B，然後針對實例204之步驟B至E，以及針對實例205之步驟A及針對實例204之步驟G，以此次序)製備標題化合物。非鏡像異構物混合物在實例205之相應步驟A藉由自動矽膠管柱層析法分離。第一溶析物(110 mg)，非鏡像異構物1進行針對實例204描述之相應步驟G，得到標題化合物之非鏡像異構物1 (60 mg)；第二溶析物(34 mg)，非鏡像異構物2進行針對實例204描述之相應步驟G，得到標題化合物之非鏡像異構物2 (22 mg)。

標題化合物之非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。

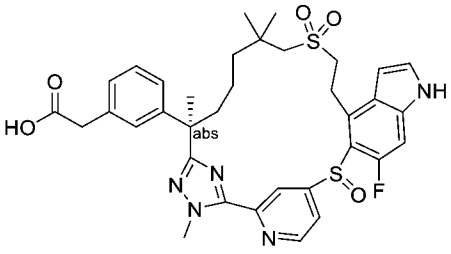
非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法4)。

2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物1



【1374】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟G產物)更換為步驟A產物之非鏡像異構物1 (30 mg)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(16 mg)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.71 (s, 1H), 9.00-8.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

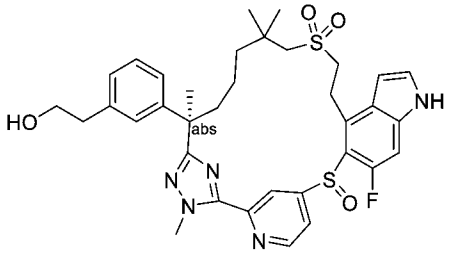
2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸之非鏡像異構物2



【1375】 步驟C：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟G產物)更換為步驟A產物之非鏡像異構物2 (22 mg)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟H)製備呈白色固體之標題化合物(8.4 mg)。LC-MS: MS

(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法27)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6). δ 11.68 (s, 1H), 8.99-8.74 (m, 2H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24-6.97 (m, 6H), 6.67-6.50 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 4H) ppm。

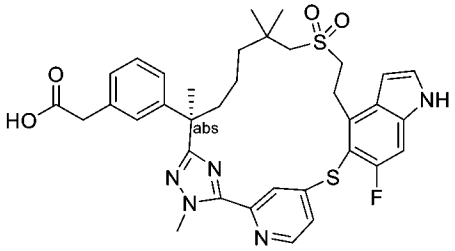
實例250. 化合物250.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇之非鏡像異構物1



【1376】 向2-(3-((13R,Z)-4^6-氟-1^1,9,9,13-四甲基-3,7,7-三側氧基-1^{1}H,4^{1}H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-2(2,4)-吡啶-1(5,3)-三唑雜環十三烷(triazolacyclotridecaphane)-13-基)苯基)乙酸甲酯(實例249A、249B之步驟A產物之非鏡像異構物1) (22 mg，0.032 mmol)在四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(3.5 mg，0.16 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，然後用水(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 6 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(14 mg，64%)。LC-MS: MS (ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法4)。

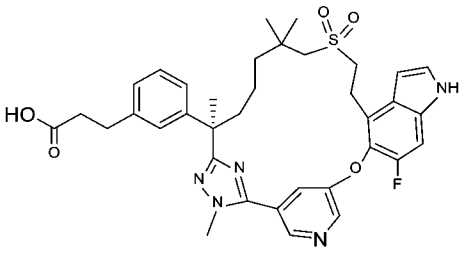
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16-7.00 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 4H), 1.27-1.00 (s, 6H) ppm。

實例251. 化合物251.2-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



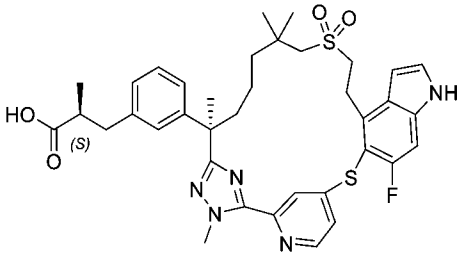
【1377】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.19 g，3.0 mmol)，且將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.77 g，2.50 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E及H)製備標題化合物(8.7 mg)。(注意：自實例204之相應步驟D獲得之250 mg產物中僅有26 mg用於此類似物)。LC-MS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法12)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 5H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H) ppm。

實例252. 化合物252.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1378】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物45-20，1 g，2 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-3-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-4，1 g，2.72 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(168 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 3H), 2.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 1H) ppm。

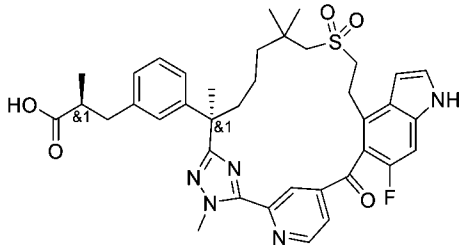
實例253. 化合物253.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



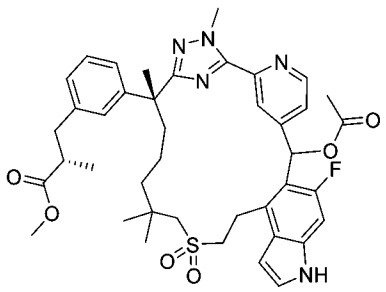
【1379】 將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯

氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，19.6 g，49.52 mmol)，使用反應程序順序(針對實例204描述之步驟A至E及步驟H)製備標題化合物(27 mg，白色固體)。(注意：實例204之3.6 g相應步驟E產物中僅使用100 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.12-1.02 (m, 7H), 0.97-0.90 (m, 4H) ppm。

實例254. 化合物254.(2S)-2-甲基-3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



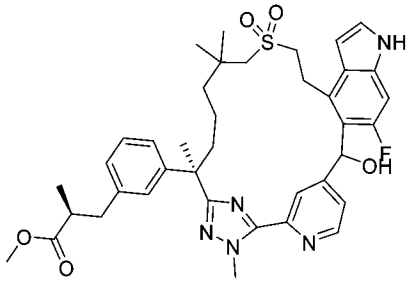
(2S)-3-[3-[(6R)-24-乙醯氧基-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1380】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲

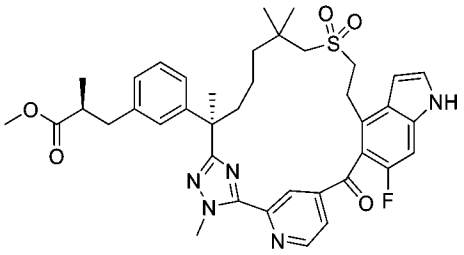
基胼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為 (S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基胼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，5.40 g，11.1 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為乙酸(4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)(2-(亞胺基(甲硫基)甲基)吡啶-4-基)甲酯(中間物150-5，6.32 g，14.5 mmol)，使用反應程序順序(針對實例6描述之步驟A至D)製備呈黃色固體之標題化合物(3.3 g)。LC-MS: MS (ESI): 758 *m/z* $[M+H]^+$，純度：42 + 48% (214 nm)。滯留時間：1.35 + 1.37分鐘(LC-MS方法35)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



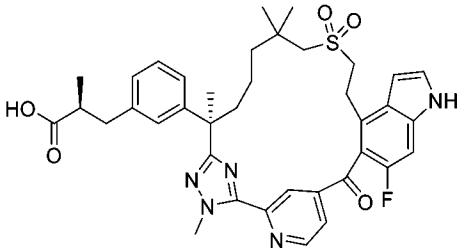
【1381】 步驟B：向步驟A產物(3.30 g，4.35 mmol)在甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.20 g，8.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.80 g，90%)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：46 + 54% (214 nm)。滯留時間：1.58 + 1.60分鐘(LC-MS方法35)。

(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1382】 步驟C：在0°C下向步驟B產物(2.80 g，3.91 mmol)之攪拌溶液中添加含1-羥基-1,2-苯碘醯-3(1h)-酮1-氧化物(3.29 g，11.7 mmol)之二甲亞碸(20 mL)及二氯甲烷(10 mL)。將混合物在0°C下攪拌3小時，然後用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將混合物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.90 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法4)。

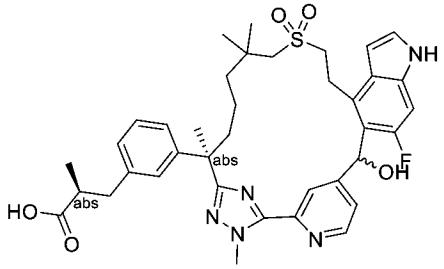
化合物254 (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1383】 步驟D：向步驟C產物(1.90 g，2.66 mmol)在四氫呋喃(30 mL)及水(30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(558 mg，13.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(80 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(120 g矽膠管柱，用含0-60%丙酮之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.88 g，98%)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法4)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 11.06 (s, 1H), 8.96 (d, *J* =

5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 4H), 1.02- 0.91 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 6H) ppm。

實例255. 化合物255A，化合物255B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



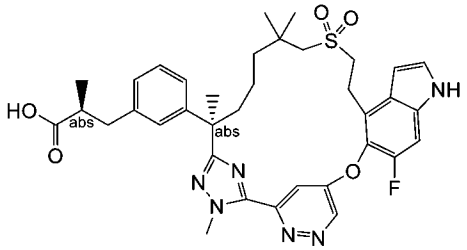
【1384】 向(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-24-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例254之步驟B產物，0.080 g，0.112 mmol)在四氫呋喃(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(23 mg，0.559 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物(11 mg，14%)，非鏡像異構物1命名為255A；第二溶析物，非鏡像異構物2 (33 mg，42%)命名為255B，兩者均呈白色固體。

化合物255A：LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法35)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H),

8.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.01-1.81(m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.16-0.99 (m, 7H) ppm。

化合物255B：LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法35)。^{1}H NMR (500 MHz, CD^3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.09-0.98 (m, 6H) ppm。

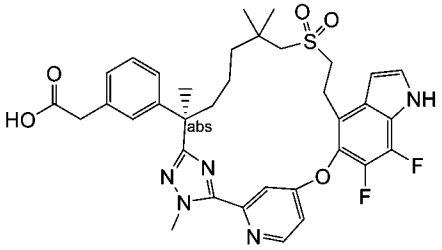
實例256. 化合物256.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,28,30-六氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



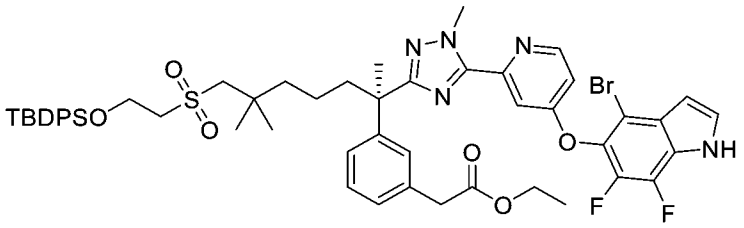
【1385】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，191 mg，0.393 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-6，250 mg，0.393 mmol)，使用針

對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(19 mg，0.0265 mmol，64%)。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法21)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92-0.90 (m, 1H), 0.89 (s, 3H) ppm。

實例257. 化合物257.2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



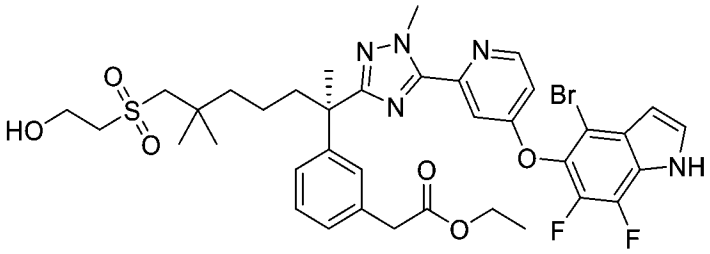
(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



【1386】 步驟A：向(R)-2-(3-(7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(中間物137-2，1.05 g，1.48 mmol)在吡啶(20 mL) 中之攪拌溶液中添加4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚

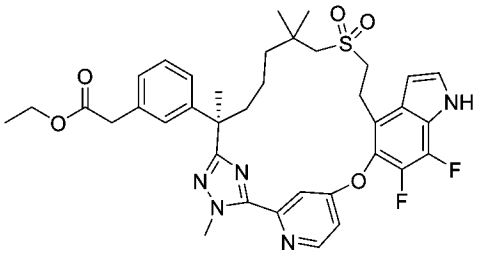
-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，0.71 g，1.78 mmol)及硫酸鎂(2 g)。將反應在80°C下攪拌16小時且濃縮。將殘留物用水(60 mL)及1N鹽酸(10 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之粗標題化合物(1.50 g，97%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: MS (ESI): 1040, 1042 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法003)。

(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯



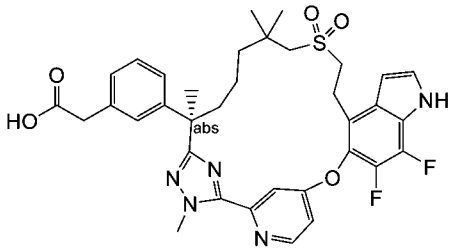
【1387】 步驟B：向步驟A產物(1.50 g，1.44 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(7.2 mL，7.2 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌2小時，用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 45 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動管柱層析法(40 g矽膠管柱，用含0-65%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(550 mg，32%)。LC-MS: MS (ESI): 802, 804 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法033)。

2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯



【1388】 步驟C：將(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(實例6之步驟A產物)更換為(R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙酸乙酯(此實例之步驟B產物，0.55 g，0.68 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟B至D)製備呈固體之標題化合物(180 mg，89 %)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (254 nm)。滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法027)。

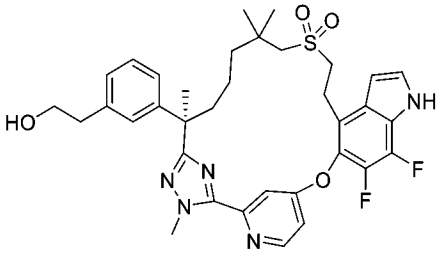
化合物257.2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸



【1389】 步驟D：將(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例6之步驟D產物)更換為2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯(此實例之步驟C產物，78 mg，0.11 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序(步驟F)製備呈白色固體之標

題化合物(42 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 678 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)。滯留時間：1.62分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H) ppm。

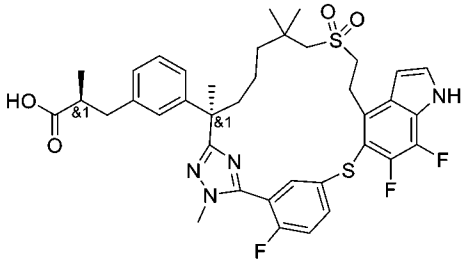
實例258. 化合物258. 2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙醇



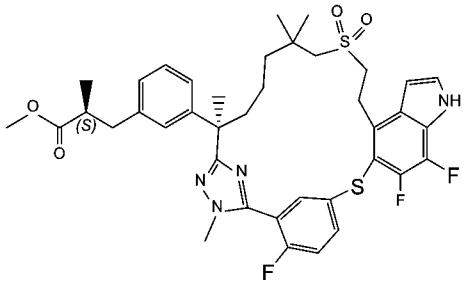
【1390】 向2-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜雙環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙酸乙酯(實例257之步驟C產物)(78 mg，0.11 mmol)在四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鋰(12 mg，0.55 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時，用水(6 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(40 mg，55%)。LC-MS: MS (ESI): 664 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02-6.97

(m, 3H), 6.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H) ppm。

實例259. 化合物259.(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



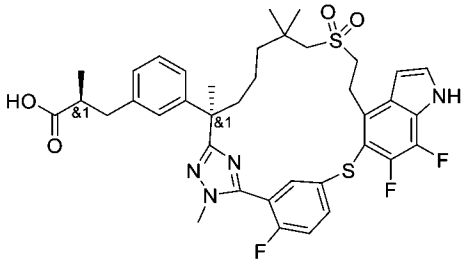
(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1391】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，3.20 g，8.66 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，2.80 g，5.01

mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(2.3 g，3.32 mmol，85%)。LC-MS: MS (ESI): 753 m/z $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法003)。

化合物259. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

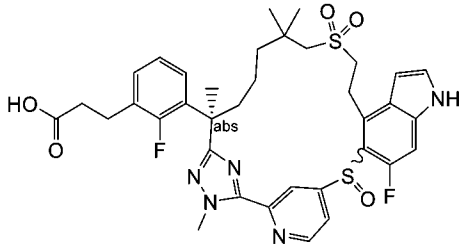


【1392】 步驟B. 將(2R)-3-[3-(22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例6之步驟E產物)更換為(2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

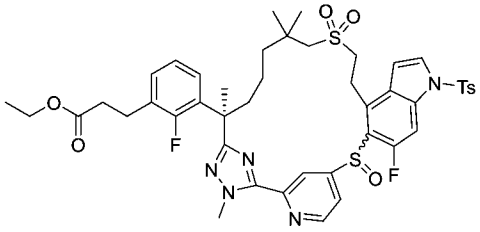
(此實例之步驟A產物，70 mg，0.0930 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序(步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.034 mmol，36%)。LC-MS: MS (ESI): 739 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz,CD_3OD) δ: 7.86-7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 5H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65-1.32 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.17 (s, *3*H), 1.13 (s,3H), 1.09-1.03 (m, 4H) ppm。

實例260. 化合物260A及化合物260B。3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基

-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2



3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1及2



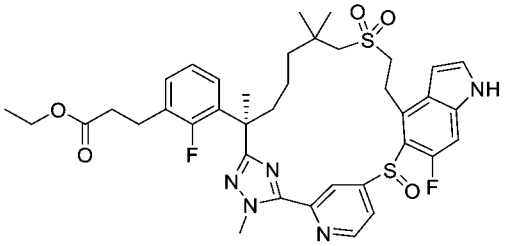
【1393】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(2-氟-3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中間物137-10，0.85 g，1.69 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，737 mg，1.86 mmol)，使用針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至F)製備標題化合物。在相應步驟F (將硫醚氧化為亞碸)中，形成兩種非鏡像異構物，且藉由製備型HPLC分離。第一溶析物命名為非鏡像異構物1 (20 mg，0.022 mmol)，且第二溶析物命名為非鏡像異構物2 (18 mg，0.020 mmol)。

非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 906 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。

滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法035)。

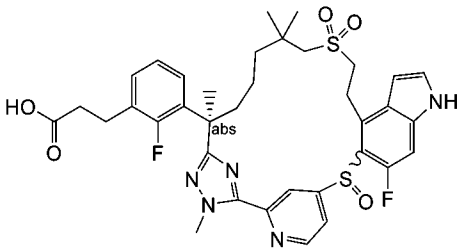
非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 906 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法035)。

3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯之非鏡像異構物1



【1394】 步驟B：向步驟A產物之非鏡像異構物1 (20 mg，0.022 mmol) 在四氫呋喃(1.0 mL) 中之攪拌溶液中添加四正丁基氟化銨(0.50 mL，0.500 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(4.0 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(10 mg，0.013 mmol，60%)。LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：60% (214 nm)。滯留時間：1.35分鐘(LC-MS方法035)。

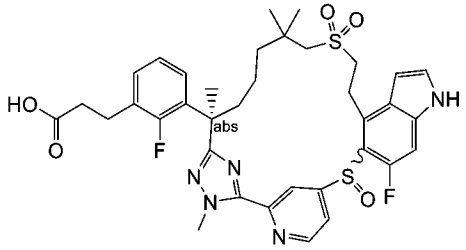
化合物260A. 3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



【1395】 步驟C：向步驟B產物(10 mg，0.013 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(20.0 eq，11 mg，0.266 mmol)。

將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.7 mg，0.0024 mmol，18%)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法036)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97-8.68 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.53-2.40 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.28-0.97 (m, 8H) ppm。

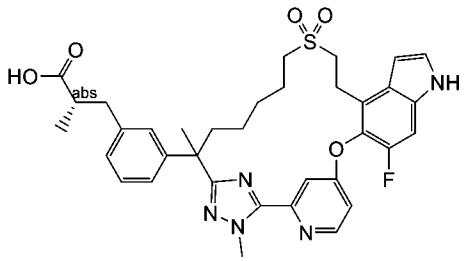
化合物260B.3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



【1396】 步驟D：將步驟A產物之非鏡像異構物1更換為非鏡像異構物2 (18 mg，0.020 mmol)，按照反應程序順序(此實例之步驟B及步驟C)製備呈白色固體之標題化合物(4.0 mg，0.0055 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)。滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87-8.72 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.53-1.00 (m, 12H) ppm。

實例261. 化合物261A及化合物261B：(2S)-3-[3-(22-氟-3,6-二甲基-12,12-二側

氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



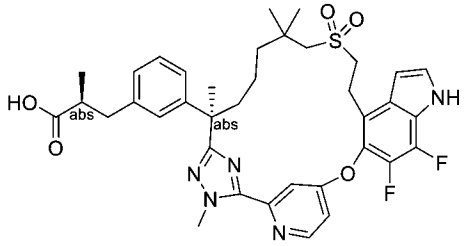
【1397】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2-甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-28，1.00 g，2.19 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，1.00 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至F)製備呈白色固體之標題化合物。相應步驟E中之手性分離條件如下：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IC 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C。移動相：二氧化碳/異丙醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40。流率：100 g/min。背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.9分鐘；樣品溶液：300 mg溶解在70 ml甲醇中。注入體積：1 mL。使第一溶析物(125 mg，0.185 mmol)，非鏡像異構物1進一步水解為呈白色固體之261A (99 mg，0.15 mmol)；使第二溶析物(140 mg，0.208 mmol)，非鏡像異構物2進一步水解為呈白色固體之261B (96 mg，0.15 mmol)。

261A：LC-MS: MS (ESI): 660 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H),

4.33 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.18 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H) ppm。

261B：LC-MS: MS (ESI): 660 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.84分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71-0.65 (m, 1H) ppm。

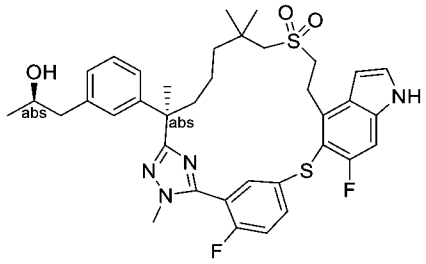
實例262. 化合物262.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1398】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，9.98 g，20.6 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，8.20 g，20.6 mmol)，按照針對

實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(2.57 g，3.64 mmol，82%)。LC-MS: MS (ESI): 706 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：9.72分鐘(LC-MS方法037)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 7H), 0.97-0.88 (m, 4H) ppm。

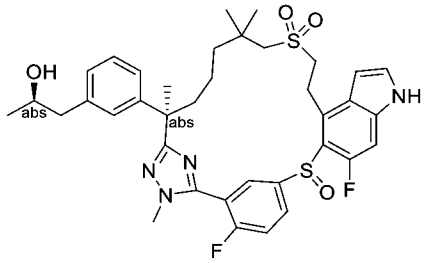
實例263. 化合物263. (2R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇



【1399】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-11，540 mg，1.11 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(37 mg，0.0534 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 693 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.78 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.29-2.23(m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54-1.51

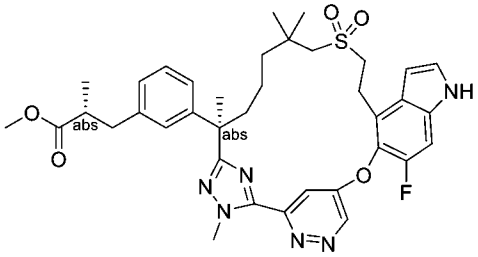
(m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H)。

實例264. 化合物264.(2R)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙-2-醇之非鏡像異構物2



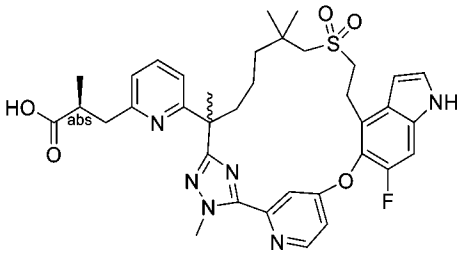
【1400】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為乙酸(R)-1-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙-2-基酯(中間物137-11，540 mg，1.11 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟 A至步驟G)製備呈白色固體之標題化合物(17 mg，0.024 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 709 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.08-3.78 (m, 5H), 3.59 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.37-1.06 (m, 13H) ppm。

實例265. 化合物265.(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,27,28,30-六氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1401】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，191 mg，0.393 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)嗒嗪-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物 150-6，250 mg，0.393 mmol)，使用針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至 D)製備標題化合物 (1.3 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法36)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 5H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 4H) ppm。

實例266. 化合物266A及化合物266B。(2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



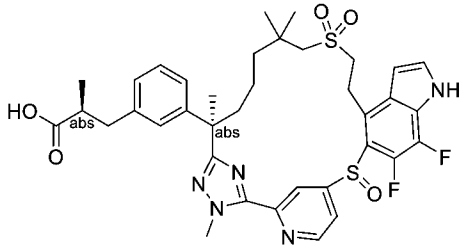
【1402】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-2，798 mg，1.57 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，500 mg，1.31 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D、F及E，以此次序)製備標題化合物。在相應步驟F獲得之酸之非鏡像異構混合物(275 mg，0.399 mmol)進行以下手性SFC分離條件：儀器：SFC-80 (Thar, Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中) = 65/35；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.5分鐘；樣品溶液：380 mg溶解在40 mL 甲醇中；注入體積：0.75 mL。第一溶析物，非鏡像異構物1命名為**266A** (90 mg，0.130 mmol)；第二溶析物，非鏡像異構物1命名為**266B** (99 mg，0.143 mmol)。

化合物266A：LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.71分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (bs, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65-6.56 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 3H), 0.96-0.89

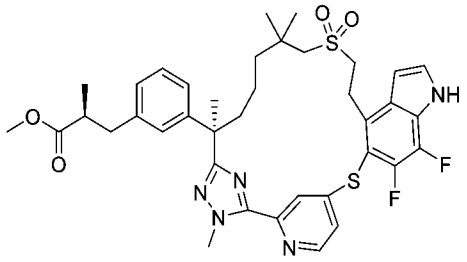
(m, 4H), 0.85 (s, 3H) ppm。

化合物266B：LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63-6.0 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96-0.89 (m, 4H), 0.85 (s, 3H) ppm。

實例267. 化合物267.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



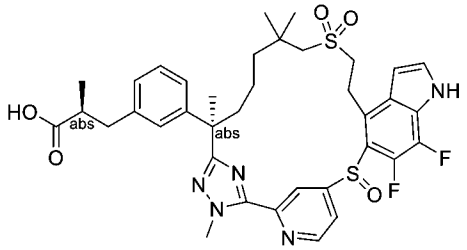
(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1403】 步驟A：將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-

2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，4.1 g，9.9 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備標題化合物(1.7 g)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (254 nm)，滯留時間：2.11分鐘(LC-MS方法022)。

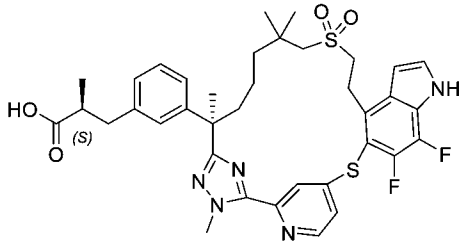
化合物267.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1404】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(此實例之步驟A產物，500 mg，0.68 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。在硫醚氧化成亞碸之相應F下形成之兩種非鏡像異構物混合物(350 mg)藉由以下SFC條件分離：儀器：SFC-80 (Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 µm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中]＝65/35；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.1分鐘；樣品溶液：350 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。如在實例204之步驟H中描述，使第二溶析物進一步水解為化合物**267** (202 mg)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法

022)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01-8.80 (m, 1H), 8.80-8.60 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.30-6.60 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.19-2.74 (m, 5H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.51 -2.34 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.59-1.37 (m, 3H), 1.34-1.05 (m, 10H) ppm。

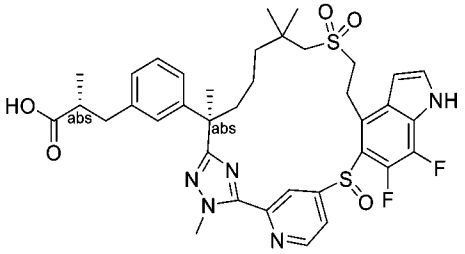
實例268. 化合物268.(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



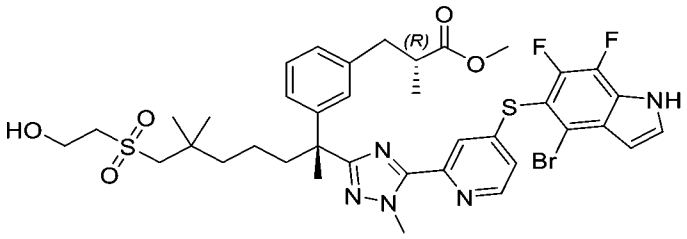
【1405】 向(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例267之步驟A產物，1.2 g，1.63 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(4.89 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1 M鹽酸酸化至pH約4，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(345.7 mg，29%)。LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.36-1.17 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例269. 化合物269.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-

三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2

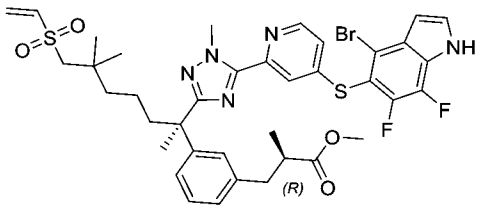


(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



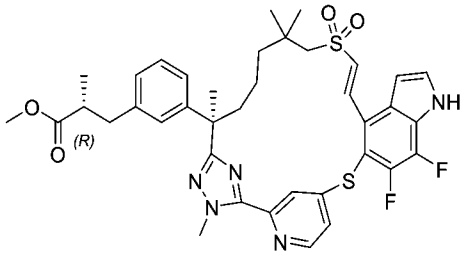
【1406】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137，12.28 g，25.3 mmol)在二氯乙烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，10.50 g，25.3 mmol)、吡啶(10 mL，127 mmol)及硫酸鎂(30.51 g，253 mmol)。將反應在80℃下攪拌5小時，冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(300 g矽膠管柱，用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(10.50 g，50%)。LC-MS: MS (ESI): 832, 834 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法040)。

(R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1407】 步驟B：向來自步驟A之產物(10.50 g，12.6 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(1.1 mL，13.9 mmol)及三乙胺(5.3 mL，37.8 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用300 mL水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(9.50 g，93%)。LC-MS: MS (ESI): 814, 816 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.98分鐘(LC-MS方法045)。

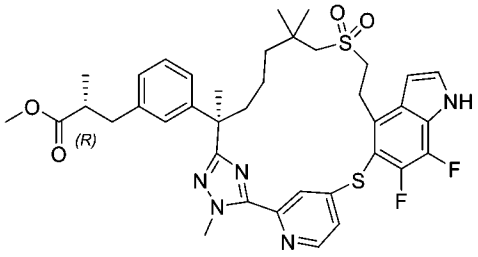
(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1408】 步驟C：在氬氣下在120°C下且在1.5小時內向雙(三三級丁基膦)鈀(0) (1192 mg，2.33 mmol)及三乙胺(16 mL，117 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中滴加來自步驟B之產物(9.50 g，11.7 mmol)在甲苯(50 mL)中之溶液。在添加之後，將反應在120°C下攪拌1小時且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(120 g矽膠管柱，用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(4.80 g，56%)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：84% (214 nm)，滯留時間：2.27分鐘(LC-MS方法045)。

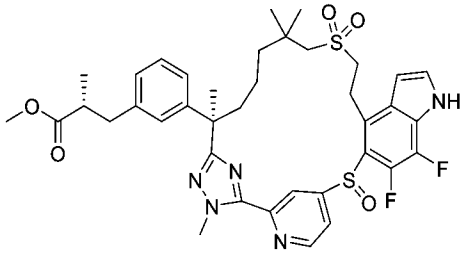
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫

雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1409】 步驟D：向來自步驟C之產物(4.80 g，6.54 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺醯肼(12.18 g，65.4 mmol)。將反應在110°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，用300 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.90 g，81%)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：2.10分鐘(LC-MS方法045)。

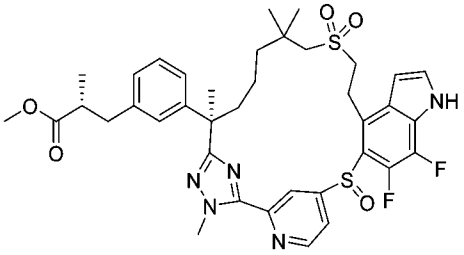
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1410】 步驟E：向來自步驟D之產物(3.90 g，5.30 mmol)在乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加(1S,2S)-1,2-二苯基乙烷-1,2-二醇(5.68 g，26.5 mmol)、異丙醇鈦(iv) (4.7 mL，15.9 mmol)及三級丁基過氧化氫(2.2 mL，15.9 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用150 mL水稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合

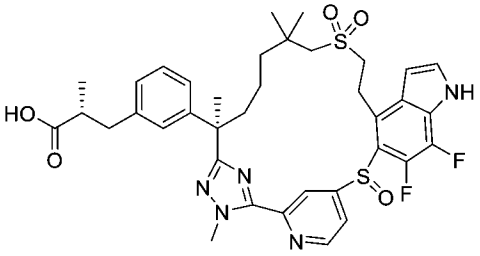
物(3.30 g，83%)。LC-MS: MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，純度：79% (214 nm)，滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法045)。

(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2



【1411】 步驟F：來自步驟E之非鏡像異構混合物產物(3.30 g，4.39 mmol)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[0.2%氨(7M在甲醇中)]＝60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.58分鐘；樣品溶液：2700 mg溶解在350 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。獲得呈白色固體之標題化合物之主要異構物(2.10 g，64%)。

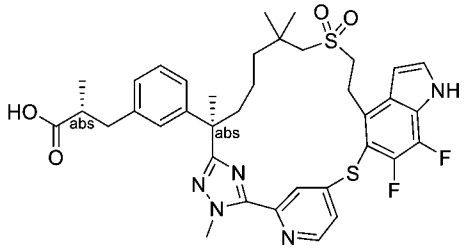
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



【1412】 步驟G：向來自步驟F之產物(2.10 g，2.79 mmol)在四氫呋喃(30 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物(586 mg，14.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用100 mL水稀釋，用鹽酸溶液酸化至pH約5，且用乙

酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物凍乾，得到呈白色固體之(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸(1.52 g，74%)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.10 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.12-6.63 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.53-0.89 (m, 14H) ppm。

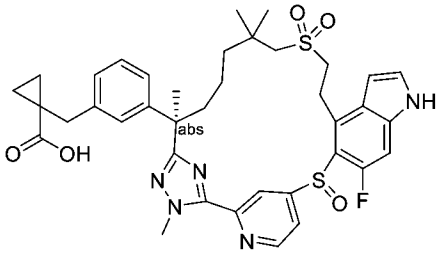
實例270. 化合物270.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



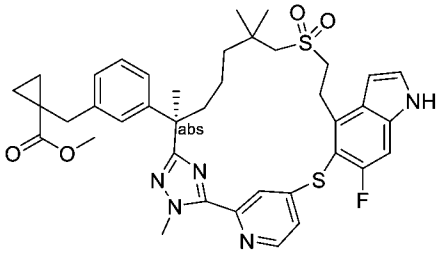
【1413】 向(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例269之步驟A產物，1.3 g，1.76 mmol)在四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(5.3 mL，1M在水中)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用1M鹽酸酸化至pH約4。將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(384.8 mg，30%)。. LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m,

3H), 6.78 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.37-1.17 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 1H) ppm。

實例271. 化合物271.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



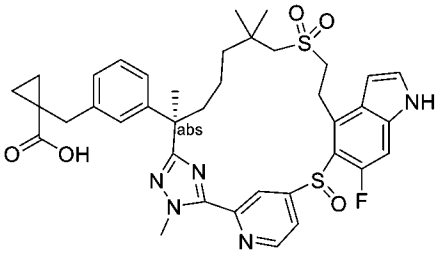
1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



【1414】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，310 mg，0.624 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，247 mg，0.624 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)得到呈白色固體之標題化合物(139 mg，0.190 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$，純度：89%

(254 nm)。滯留時間：2.09分鐘(LC-MS方法003)。

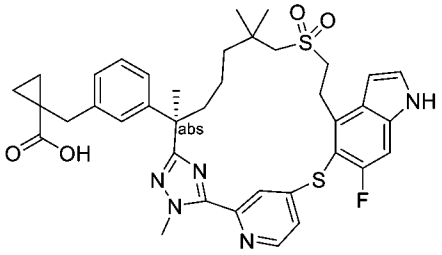
化合物271.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1415】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(此實例之步驟A產物，100 mg，0.137 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E至H)得到標題化合物。來自步驟G之兩種非鏡像異構物混合物(68 mg)在以下條件下進行手性SFC純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：110 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.0 min；樣品溶液：65 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：3.0 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(35 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為271 (12.3 mg，0.0168 mmol，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.34分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.65 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 749-7.42 (m, 1H), 7.21-6.98 (m, 5H), 6.46-6.40 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H),

2.82-2.77 (m, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 5H), 1.12-1.00 (m, 6H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 2H) ppm。

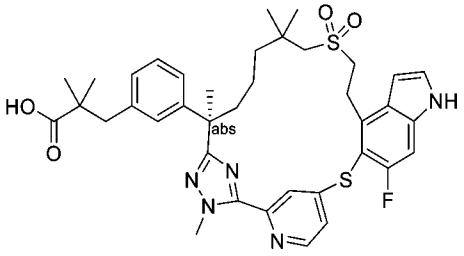
實例272. 化合物272.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



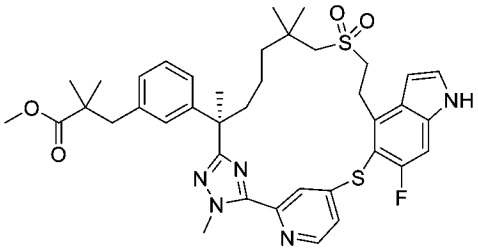
【1416】 向1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(實例271之步驟A產物，40 mg，0.0548 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(11 mg，0.274 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*TLC (用二氯甲烷:甲醇 = 30:1溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(10 mg，0.0145 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 5H), 0.96-0.89 (m, 5H) ppm。

實例273. 化合物273.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

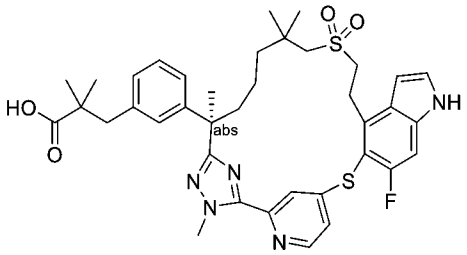


3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯



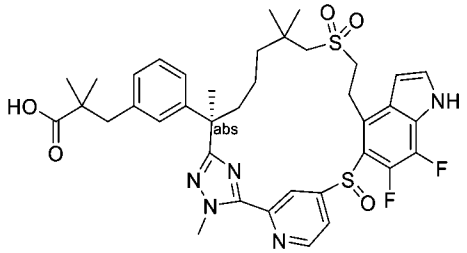
【1417】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，900 mg，1.80 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，715 mg，1.80 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(240 mg，0.328 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.13分鐘(LC-MS方法003)。

化合物273. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

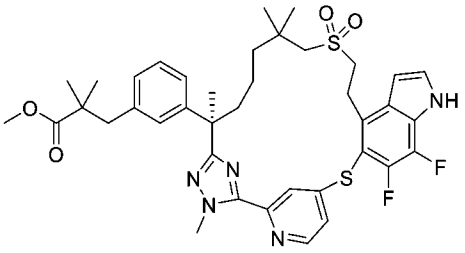


【1418】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0546 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.30 mL，0.300 mmol) (1 M在水中)。將反應在室溫下攪拌48小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(33 mg，0.0464 mmol，85 %)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 7H), 0.94-0.88 (m, 4H) ppm。

實例274. 化合物274.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

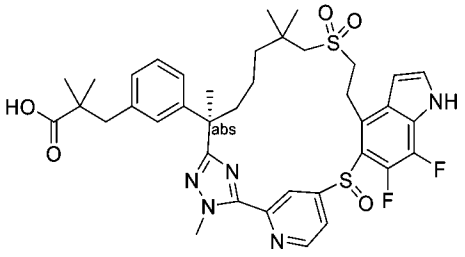


3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【1419】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，600 mg，1.20 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，498 mg，1.20 mmol)，按照針對實例205描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(120 mg，0.160 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.16分鐘(LC-MS方法003)。

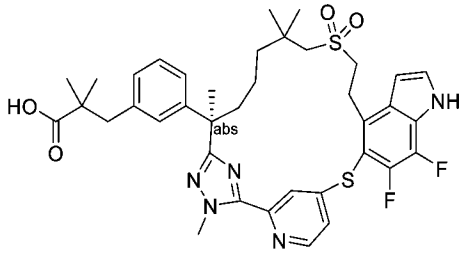
化合物274.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1420】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(此實例之步驟A產物) (80 mg，0.107 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。自硫醚氧化呈亞碸之步驟F生成之兩種非鏡像異構混合物在以下條件下進行SFC手性純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.5%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：110 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：10.0 min；樣品溶液：50 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：2.0 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(35 mg)，非鏡像異構物2進一步水解為274 (31 mg，0.041 mmol，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09-6.92 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 5H), 1.47-1.37 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 3H), 1.10-0.91 (m, 11H) ppm。

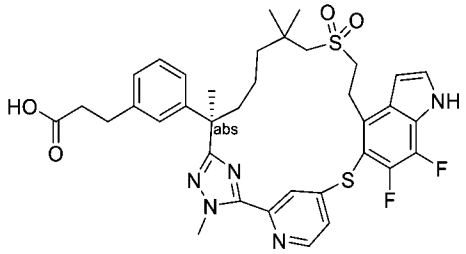
實例275. 化合物275.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



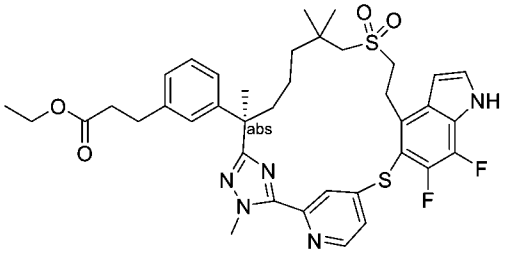
【1421】 向3-[3-[(6R)-21,22-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(實例274之步驟A產物，40 mg，0.0533 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(0.27 mL，0.27 mmol) (1 M在水中)。將混合物在室溫

下攪拌48小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，呈白色固體之標題化合物(30 mg，0.0408 mmol，76 %)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.37-1.15 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm。

實例276. 化合物276.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



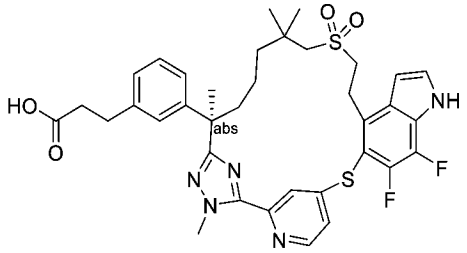
3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯



【1422】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙酸乙酯(中

間物58-8，679 mg，1.40 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，580 mg，1.40 mmol)，按照在實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(90 mg，0.122 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)。滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法003)。

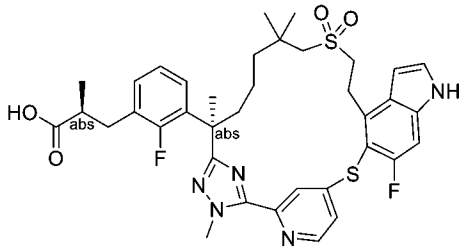
化合物276. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



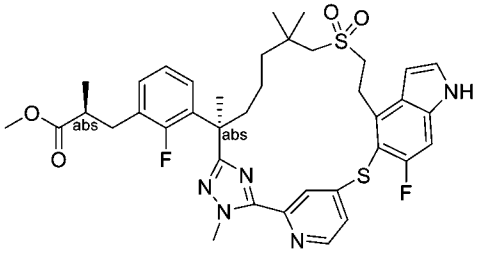
【1423】 向步驟A產物(90 mg，0.122 mmol)在四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(26 mg，0.611 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(23 mg，0.0326 mmol，27%)。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

實例277. 化合物277.(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側

氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

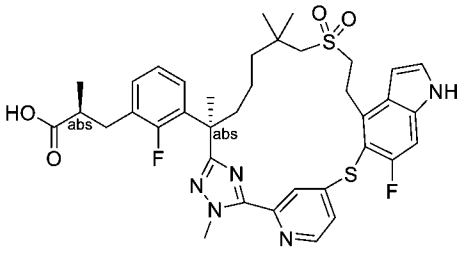


(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



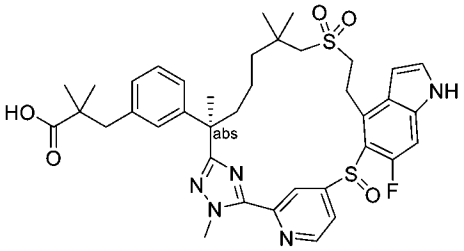
【1424】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(S)-3-(2-氟-3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-14，900 mg，1.79 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，900 mg，1.79 mmol)，按照在實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(180 mg，0.245 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：77% (254 nm)。滯留時間：1.39分鐘(LC-MS方法41)

化合物277. (2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1425】 步驟B：向步驟A產物(59 mg，0.0798 mmol)在四氫呋喃(1.6 mL)、甲醇(1.6 mL)及水(1.6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(67 mg，1.60 mmol)。將反應在室溫下攪拌5小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.0348 mmol，44%)。LC-MS: MS (ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：1.29分鐘(LC-MS方法41)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 1H) ppm。

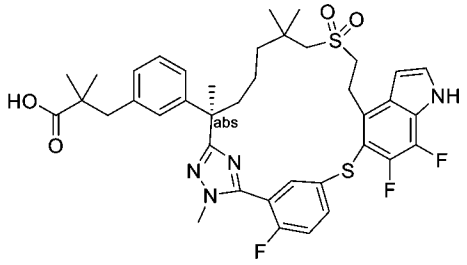
實例278. 化合物278.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



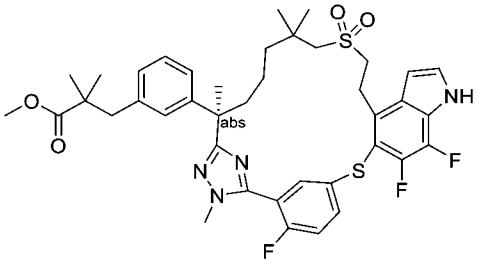
【1426】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(實例278273之步驟A產物，100 mg，0.137 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E、F、G及H)製備呈白色固體之標題化合物(46 mg)。LC-MS: MS (ESI): 734 m/z [M+H]+，純度：97% (214 nm)。滯留時間：2.06分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 1H), 7.25-6.85 (m, 6H), 6.52-6.40 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 3H), 3.61-3.42 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.81-2.67 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.29-0.93 (m, 14H) ppm。

實例279. 化合物279.2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

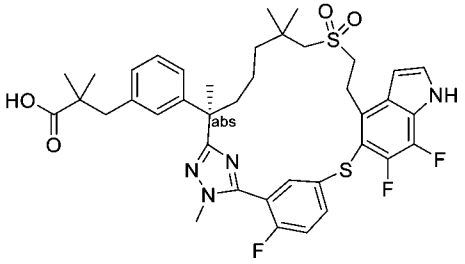


2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1427】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.00 g，4.64 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，2.59 g，4.64 mmol)，按照實例204中描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(590 mg，0.769 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法004)。

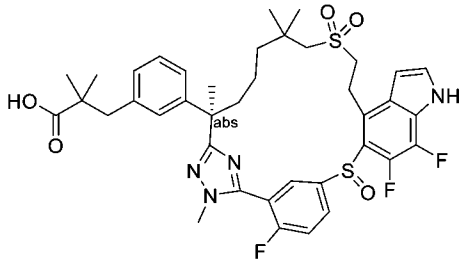
化合物279. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1428】 步驟B：向步驟A產物(60 mg，0.0782 mmol)在四氫呋喃(3 mL)、甲醇(1 mL)及水(1 mL)中之攪拌懸浮液中添加氫氧化鋰一水合物(6.6 mg，0.156 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天，然後用水(10 mL)稀釋，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(31 mg，0.0406 mmol，51%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.65 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 5H), 3.28-3.22 (m,

1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.35 (m, 3H), 1.17-1.06 (m, 14H) ppm。

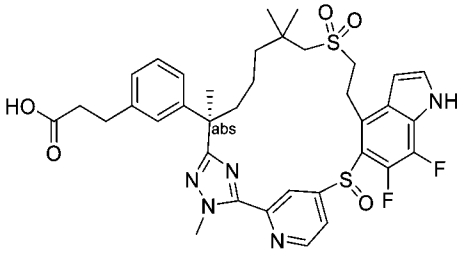
實例280. 化合物280.2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1429】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(實例279之步驟A產物，200 mg，0.261 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備呈白色固體之標題化合物(53 mg，0.0683 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.95 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.51-1.27 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 7H) ppm。

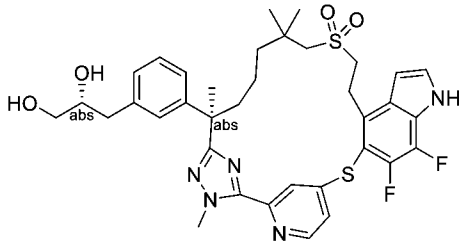
實例281. 化合物281.3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側

氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

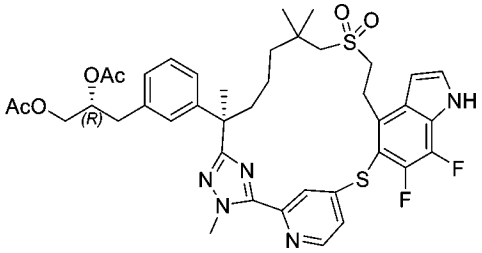


【1430】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸乙酯(實例276之步驟A產物，100 mg，0.136 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及H)製備標題化合物。源自硫醚氧化成亞碸之相應步驟F之兩種非鏡像異構物混合物(170 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-80 (Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：80 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.4分鐘；樣品溶液：170 mg溶解在20 mL甲醇中；注入體積：1.5 mL。將不想要之非鏡像異構物，第一溶析物移除。按照實例204之步驟H中描述之條件，使第二溶析物(90 mg，0.120 mmol，53%)進一步水解為呈白色固體之280 (51 mg，0.0699 mmol，58%)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)。滯留時間：1.27分鐘(LC-MS方法027)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.53-6.52 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.80-2.70 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 4H) ppm。

實例282. 化合物282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇

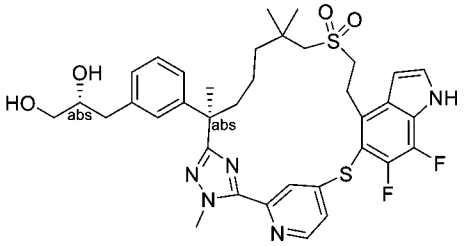


乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



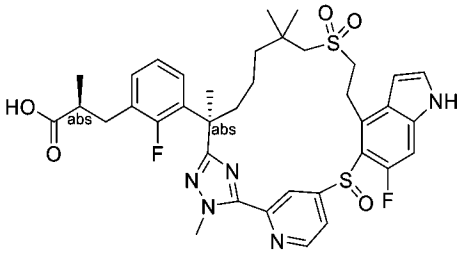
【1431】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，1.50 g，2.76 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.50 g，3.62 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(435 mg，0.548 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法004)。

化合物282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1432】 步驟B：向步驟A產物(40 mg，0.0504 mmol)在四氫呋喃(5 mL)及甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(21 mg，0.151 mmol)。將反應在室溫下攪拌2天，用水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(3.0 mg，0.00423 mmol，8%)。LC-MS: MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法043)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

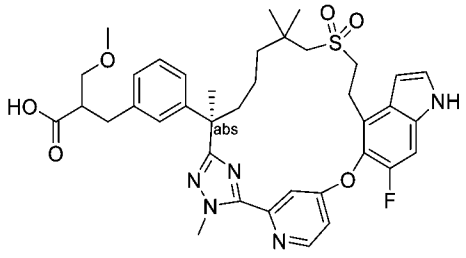
實例283. 化合物283.(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1433】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為(2S)-3-[2-氟-3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-

12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例277之步驟A產物，120 mg，0.163 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟E至H)製備呈白色固體之標題化合物(8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.27分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.73 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26-6.95 (m, 4H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 4H) ppm。

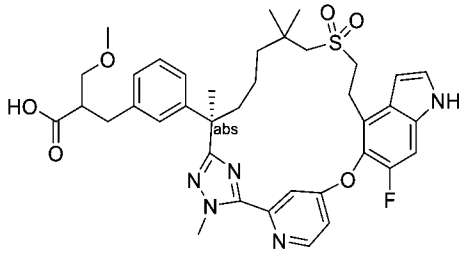
實例284. 化合物284.2-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1



【1434】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物165A，900 mg，1.75 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，798 mg，2.10 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體

之標題化合物(19 mg，0.0267 mmol)。. LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H), 1.02-0.86 (m, 8H) ppm。

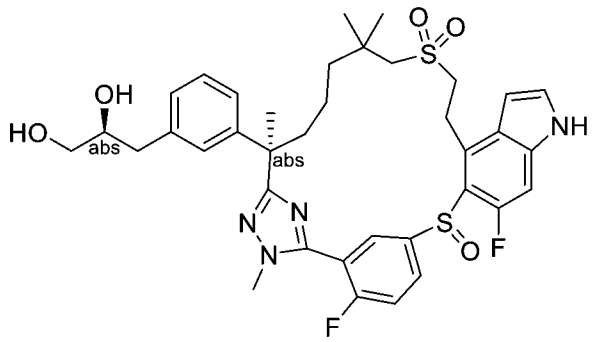
實例285. 化合物285.2-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物2



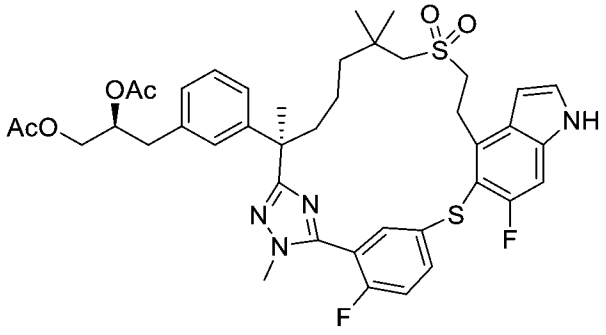
【1435】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，500 mg，0.971 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，508 mg，1.07 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(15 mg，0.0212 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)。滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H),

7.15-7.11 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 8H) ppm。

實例286. 化合物286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3非鏡像異構物混合物在二醇位置)



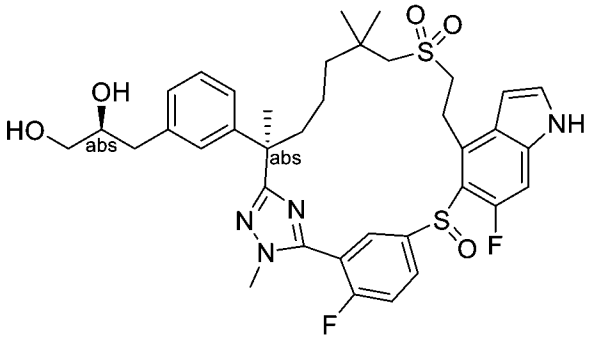
二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置)



【1436】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R在二醇位置) (中間物137-15，3 g，5.52 mmol)，

按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標題化合物(640 mg，0.808 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：93% (214 nm)。滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法004)。

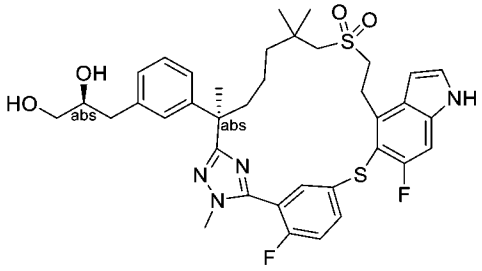
化合物286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3非鏡像異構物混合物在二醇位置)



【1437】 步驟B：將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置) (此實例之步驟A產物，540 mg，0.682 mmol)，按照反應程序順序(針對實例204描述之步驟E，實例205之步驟A及實例204之步驟G，以此次序)製備呈白色固體之標題化合物(88 mg，0.122 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.15分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87

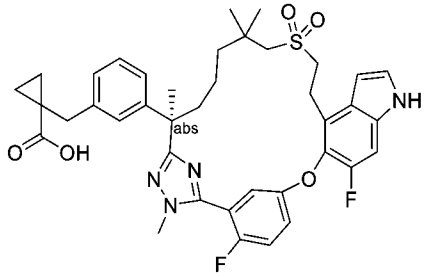
(m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08-0.98 (m, 1H) ppm。

實例287. 化合物287.(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 S:R混合物在二醇位置)



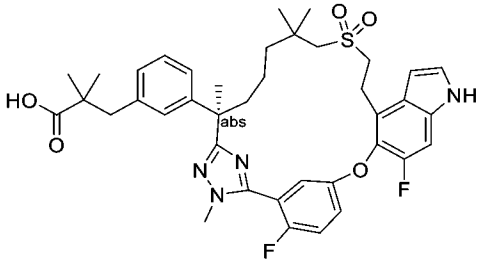
【1438】 向二乙酸(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-二氟-11,9,9,13-四甲基-7,7-二側氧基-11H,41H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)丙烷-1,2-基酯(約7:3 S:R混合物在二醇位置) (實例286之步驟A產物，100 mg，0.126 mmol)在甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(87 mg，0.63 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-4%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(28.5 mg，0.04 mmol，32%，約7:3 S:R混合物在二醇位置)。LC-MS: MS (ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法044)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm。

實例288. 化合物288.1-[[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1439】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，200 mg，0.403 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(2.1 mg，0.00293 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.34分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法41)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 8H), 0.71-0.65 (m, 2H) ppm。

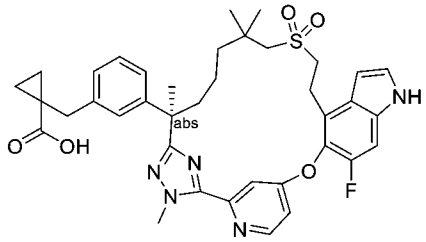
實例289. 化合物289.3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1440】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-

1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.31 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(208 mg，0.289 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.07分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.29 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.60 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (d *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 12H) ppm。

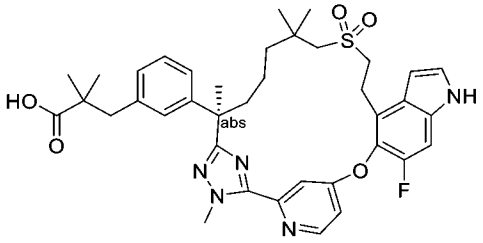
實例290. 化合物290.1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1441】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，200 mg，0.403 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，199 mg，0.523 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(5.8 mg，0.00829 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.40分

鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 2H) ppm。

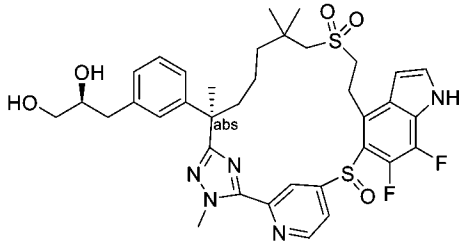
實例291. 化合物291.3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



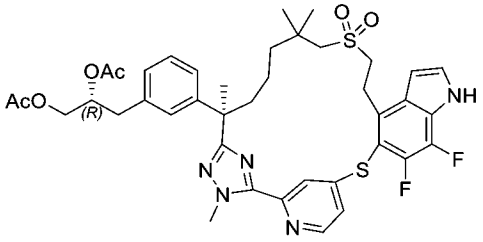
【1442】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.31 g，2.63 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，1.0 g，2.63 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(160 mg，0.228 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H),

2.64-2.51 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

實例292. 化合物292.(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



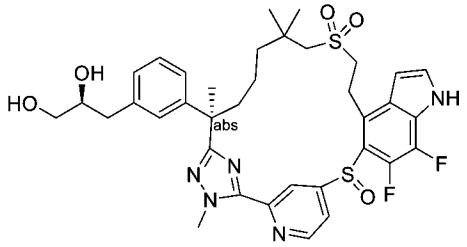
乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



【1443】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，1.50 g，2.76 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.50 g，3.62 mmol)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟A至D)製備呈白色固體之標

題化合物(435 mg，0.548 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法004)。

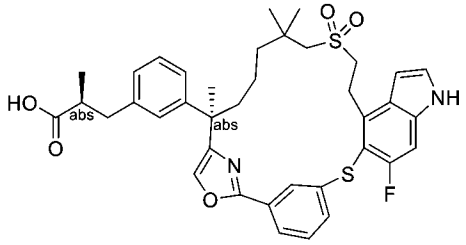
化合物292. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇(約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)



【1444】 將(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(實例282之步驟A產物，85 mg，0.107 mmol，約7:3 R:S混合物在2-二醇位置)，按照針對實例204描述之反應程序順序(步驟F及G)製備呈白色固體之標題化合物(46 mg，0.0628 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04-8.56 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24-6.95 (m, 5H), 6.75-6.55 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.60-1.03 (m, 12H) ppm。

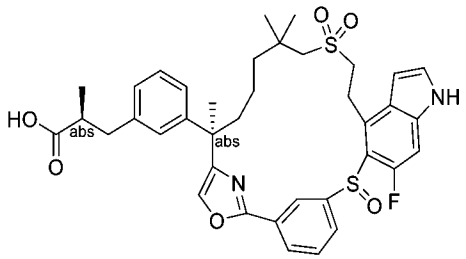
實例293. 化合物293.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12-二側氧基-3-氧雜-12λ6,24-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



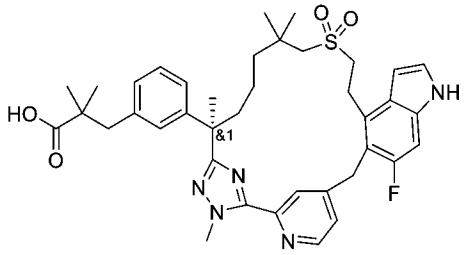
【1445】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸(中間物84-2，1.05 g，2.87 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，2.21 g，2.87 mmol)，按照反應程序順序 (針對實例209描述之步驟A、B、C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D及H，由此次序)製備呈白色固體之標題化合物(8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 689 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.78-7.73 (s, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09-1.02 (s, 7H) ppm。

實例294. 化合物294.(2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-3-氧雜-12λ6,24λ4-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1446】 將(R)-7-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-2-(3-((S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)苯基)-2,6,6-三甲基庚酸(中間物137H-1)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)苯甲酸(中間物84-2，1.05 g，2.87 mmol)，且將2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為(S)-3-(3-((R)-1-溴-8-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)磺醯基)-3,7,7-三甲基-2-側氧基辛-3-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物17-17，2.21 g，2.87 mmol)，按照反應程序順序 (針對實例209描述之步驟A、B、C，然後針對實例204描述之步驟B、C、D、E及F H，由此次序)製備呈白色固體之標題化合物(19 mg)。LC-MS: MS (ESI): 705 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.00分鐘 (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.07(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 5H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

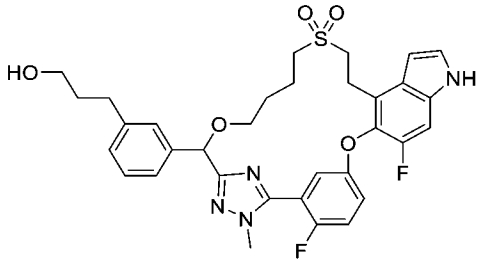
實例295. 化合物295.2,2-二甲基-3-[3-[rac-(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



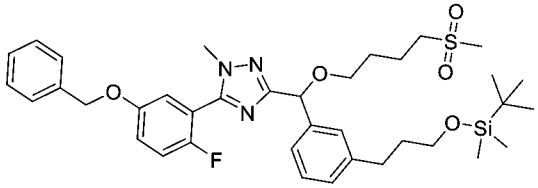
【1447】 將*(2*R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，422 mg，0.85 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-

2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，320 mg，0.85 mmol)，按照針對實例6描述之反應程序順序(步驟A至D及F)製備呈白色固體之標題化合物(9.5 mg，0.0136 mmol)。LC-MS: MS (ESI): 700 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)。滯留時間：2.03分鐘(LC-MS方法022)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.02 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 9H) ppm。

實例296. 化合物296. 3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.^{12,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



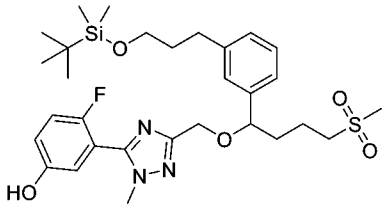
5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑



【1448】 步驟A：向 (5-(5-(苄氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)甲醇(中間物169-2，512 mg，0.91

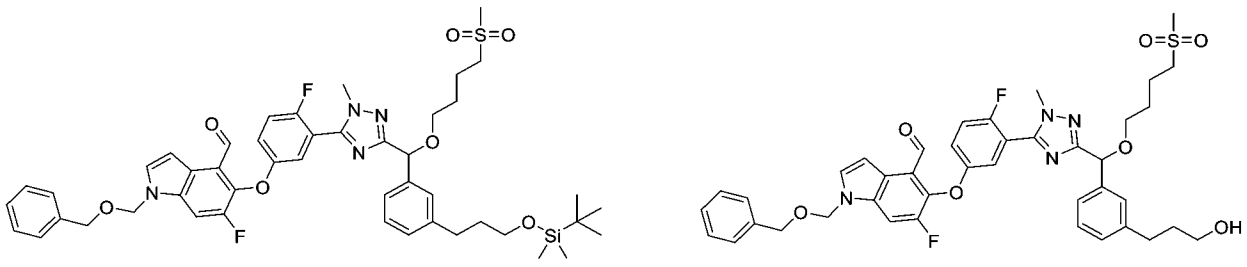
mmol)在*N*,*N*-二甲基-甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(44 mg，1.82 mmol)及1-碘-4-甲基磺醯基-丁烷(478 mg，1.82 mmol)。將混合物在室溫下攪拌60 min，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(5 mL)淬滅。將混合物經矽膠過濾。將有機濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到569 mg (88%)標題化合物。

3-(3-((1-(3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)-4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯酚



【1449】 步驟B：向步驟A產物(1.17 g，1.68 mmol)在15 mL乙酸乙酯中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕) (300 mg，0.282 mmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌48小時，通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到1.01 g (99%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 606 m/z $[M+H]^+$；純度：79% (220 nm)；滯留時間：2.86分鐘(LC-MS方法045)。

1-((苄氧基)甲基)-5-(3-(3-((3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯氧基)-6-氟-1H-吲哚-4-甲醛 (產物C1)及1-((苄氧基)甲基)-6-氟-5-(4-氟-3-(3-((3-(3-羥基丙基)苯基)(4-(甲基磺醯基)丁氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯氧基)-1H-吲哚-4-甲醛(產物C2)

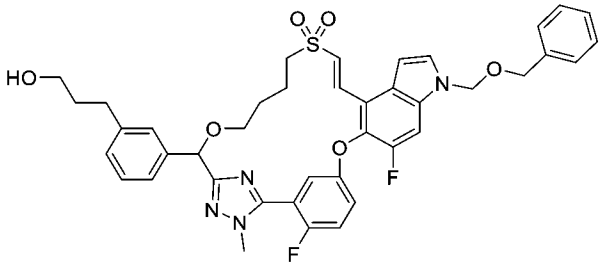


【1450】 步驟C：向步驟B產物(100 mg，165 μmol)在N,N-二甲基甲醯胺(5

mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(161 mg，495 μmol)及1-(苄氧基甲基)-5,6-二氟-吲哚-4-甲醛(54.7 mg，182 μmol)。將反應在100°C下加熱1小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水洗滌。將有機層通過矽膠墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到35 mg (24%)標題化合物C1。LC-MS: MS (ESI): 887 m/z $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm) (LC-MS方法045)。

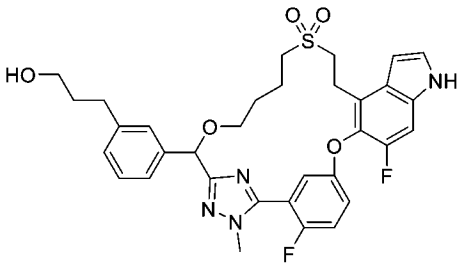
另外亦獲得40 mg (31%)標題化合物C2。LC-MS: MS (ESI): 773 m/z $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.50分鐘(LC-MS方法045)。

3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙-1-醇



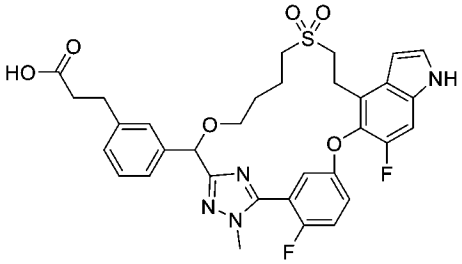
【1451】 步驟D：向步驟C之產物C2 (150 mg，194 μmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(6 mg，250 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用水(30 mL)淬滅。將分離之有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(矽膠管柱，正庚烷/乙酸乙酯＝2:1至1:1)純化，得到38 mg (26%)產物。LC-MS: MS (ESI): 799 *m/z* [M-H+甲酸]$^-$；純度：94% (220 nm)；滯留時間：2.63分鐘(LC-MS方法045)。

化合物296，3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙-1-醇



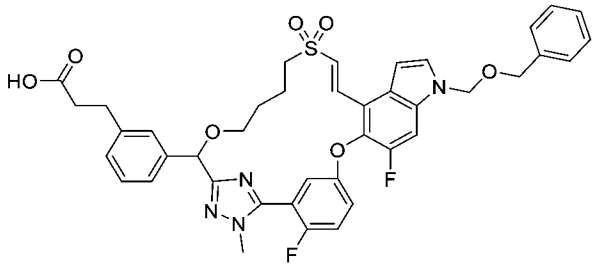
【1452】 步驟E. 向步驟D產物(22 mg，29.1 μmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (3.1 mg，2.9 μmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌3天，通過Celite®墊過濾且濃縮。將殘留物溶解在3 mL甲醇中，用碳酸鉀(5.5 mg，39.6 μmol)處理，在室溫下攪拌1小時，然後倒入飽和氯化銨中，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物進行自動逆相層析法，得到4 mg (19%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 637 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法045)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.61-5.55 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.1, 1H), 3.73 (d, *J* = 2.57 Hz, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 6 H), 2.47-3.43 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 1H) ppm。

實例297. 化合物297. 3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12財6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



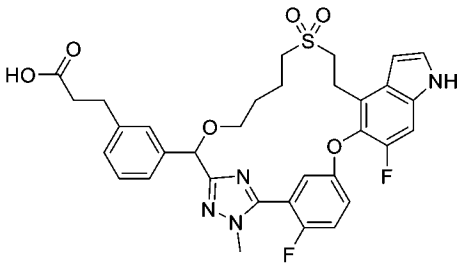
3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-

1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸



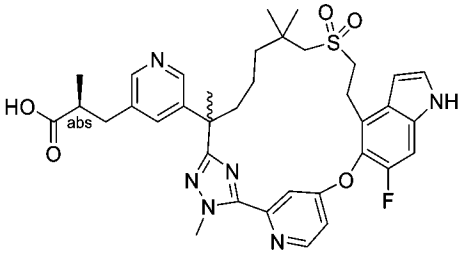
【1453】 步驟A：向3-[3-[(13E)-19-(苄氧基甲基)-22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙-1-醇(實例296之步驟D產物(28 mg，37.1 μmol))在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙酸3-側氧基-1l5-苯并[d][1,2]碘代唑(iodaoxole)-1,1,1(3H)-三基酯(17.3 mg，40.8 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用二乙醚(25 mL)稀釋，且用含有45 mg (285 μmol)硫代硫酸鈉之5 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用二乙醚(3 x 25 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘留物溶解在5 mL三級丁醇/1.2 mL 2-甲基丁-2-烯/2 mL水中，用磷酸二氫鉀(30.7 mg，256 μmol)、亞氯酸鈉(30.9 mg，341 μmol)處理。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後用乙酸乙酯稀釋，用氯化銨水溶液(10%)及鹽水洗滌，且濃縮。殘留物藉由自動逆相層析法純化，得到28.5 mg (70%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.60分鐘(LC-MS方法045)。

3-[3-(22,28-二氟-3-甲基-12,12-二側氧基-7,24-二氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



【1454】 步驟B：向步驟A產物(10 mg，13 μmol)在乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%) (10 mg，2.9 μmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(1 bar)下攪拌1天，通過Celite®墊過濾且濃縮。將殘餘物溶解在2 mL甲醇中，用碳酸鉀(4 mg，28.9 μmol)處理，攪拌1小時，且倒入飽和氯化銨水溶液中。將混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物進行自動逆相層析法，得到2.3 mg (20%)標題化合物。LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (220 nm)；滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (br d, *J* = 6.2, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.51 (br s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.35-1.30 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H) 1.38-1.33 (m, 2H) ppm。

實例299. (2S)-3-[5-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-3-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



【1455】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(5-(7-((2-羥乙

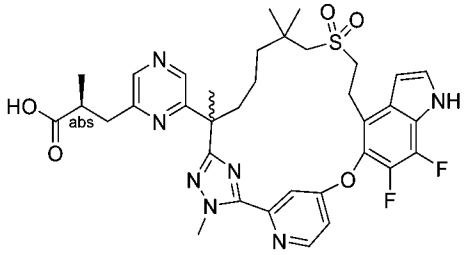
基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-29，431 mg，1.13 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-1，500 mg，1.03 mmol)，且藉由在第一步驟使反應溫度降至50°C持續16小時，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。來自相應步驟D之非鏡像異構混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IG 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇 = 60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.58分鐘；樣品溶液：120 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：2 mL。在按照相應步驟F中之條件水解之後，第一溶析物命名為化合物299A (非鏡像異構物1，6.7 mg，白色固體)；在按照相應步驟G中描述之條件水解之後，第二溶析物命名為化合物299B (非鏡像異構物2，24 mg，白色固體)。

化合物299A：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 3H), 1.01-0.95 (m, 4H), 0.93(s, 3H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，98% (254 nm)。滯留時間：1.25分鐘(LC-MS方法40)。

化合物299B：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.05-2.02 (m,1H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 3H), 1.01-

0.95 (m, 4H), 0.93 (s, 3H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，96% (254 nm)。滯留時間：1.25分鐘(LC-MS方法40)。

實例300. (2S)-3-[6-(21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

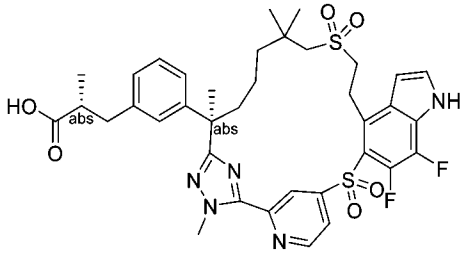


【1456】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-30，415 mg，0.853 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，467 mg，0.938 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至G)製備標題化合物。來自相應步驟D之非鏡像異構物混合物(25 mg)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IC 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/異丙醇(+ 0.5% 7M氨在甲醇中) = 45/55；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：3.61分鐘；樣品溶液：25 mg溶解在25 mL甲醇中；注入體積：4.5 mL。在按照相應步驟F中描述之條件水解之後，第一溶析物(10 mg)命名為化合物300A (非鏡像異構物1，6.8 mg，白色固體)；在按照相應步驟G中描述之條件水解之後，第二溶析物(8.8 mg)命名為化合物300B (非鏡像異構物2，5.8 mg，白色固體)。

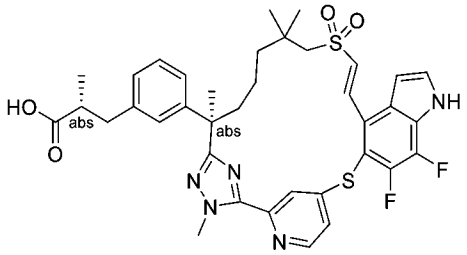
化合物300A (非鏡像異構物1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 5H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。

化合物300B (非鏡像異構物2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.44-8.35 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.98-0.83 (m, 5H) ppm。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，>99% (254 nm)。滯留時間：1.36分鐘(LC-MS方法40)。

實例301. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

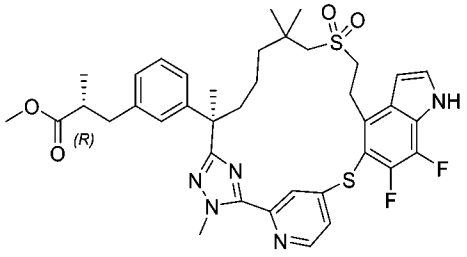


(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1457】 步驟A：將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，110 g，226.97 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，112 g，272.36 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序(步驟A至C)製備呈白色固體之標題化合物(化合物301，45 g)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法003)。

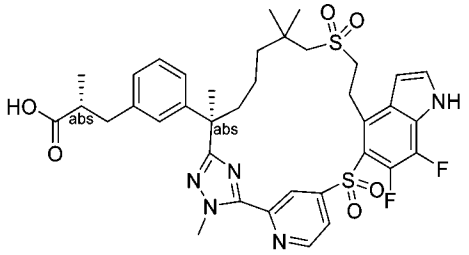
(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1458】 步驟B：向來自步驟A之產物(44 g，59.9 mmol)在甲苯(500 mL)中之攪拌溶液中添加甲苯磺醯肼(111.6 g，599.5 mmol)。將反應在110°C下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用1M鹽酸(1000 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(1000 mL)萃取。將有機萃取物用鹽水(1000 mL x 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急速層析法(330 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(40 g，91%)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：

94% (254 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法003)。

化合物301：(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

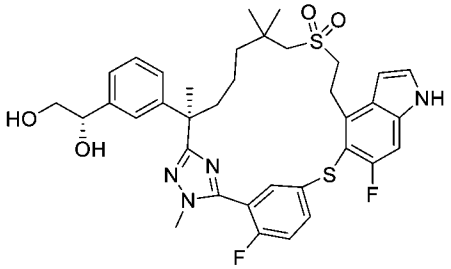


【1459】 步驟C：按照針對**實例269**之步驟B描述之反應條件，使用(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,28,30-五 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸(此實例之步驟B產物，40 g，54.3 mmol)製備標題化合物。在硫醚氧化成亞碸之後，形成之混合物(20 g)藉由以下SFC條件分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OD 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇[添加劑：0.2%氨在甲醇(7M)中] = 60/40；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：2.7分鐘；樣品溶液：418 mg溶解在30 mL甲醇中；注入體積：1 mL。移除不想要之非鏡像異構物，第一溶析物(4 g，非鏡像異構物1)。使第二溶析物(13 g)進一步水解為化合物**269** (10.9 g，非鏡像異構物2，白色固體)。使22 mg第三溶析物(自此反應分離，共0.874 g)進一步水解為標題化合物(化合物301，20 mg，白色固體)。

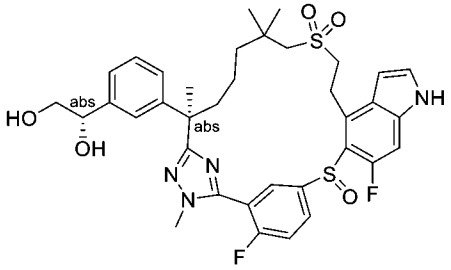
化合物301：LC-MS: MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.43分鐘(LC-MS方法008)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H),

3.25-3.15 (m, 3H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例302. 化合物302A. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇



化合物302B. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]乙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



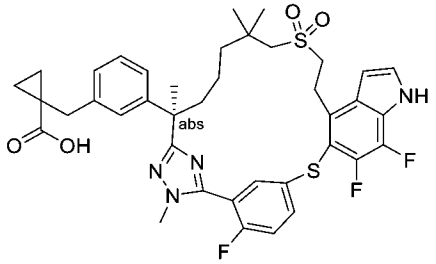
【1460】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為二乙酸(S)-1-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)乙烷-1,2-二基酯(2.5 g，4.73 mmol)，執行以下反應程序順序：針對**實例204**描述之步驟A至C，**實例301**之步驟B (雙鍵還原)，實例**204**之步驟E及F (吲唑保護及硫化物鏡像選擇性氧化)，以及最後實例**204**之步驟G及H (移除保護基Ts及乙酸酯水解)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物302B，46.6 mg)。化合物302A (33.7 mg)係來自**實例301**之相應步驟

B之中間物(使用100 mg此中間物)之水解產物(按照**實例204**之步驟H之條件)。

化合物302A：LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.69分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.76 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm。

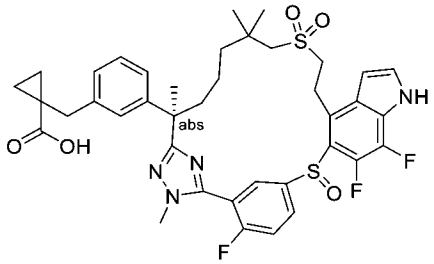
化合物302B：LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.13分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (bs, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08-0.99 (m, 1H) ppm。

實例303. 化合物303A. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



化合物303B. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物2



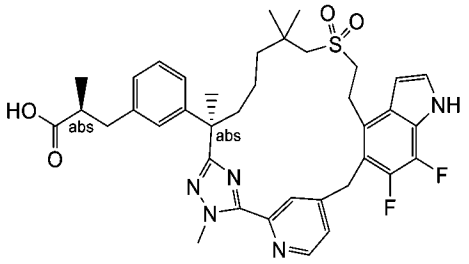
【1461】 將(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，380 mg，0.765 mmol)，按照反應順序(針對**實例204**描述之步驟A至D、F及H)得到呈白色固體之標題化合物(化合物303B，8.2 mg)。化合物303A (7.3 mg)係來自**實例204**之相應步驟D之中間物(使用30 mg此中間物)之水解產物(按照**實例204**之步驟H之條件)。

化合物303A：LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.54分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 8H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.76-0.72 (m, 2H) ppm。

化合物303B：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.28分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.74 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.47-

1.38 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H) ppm。

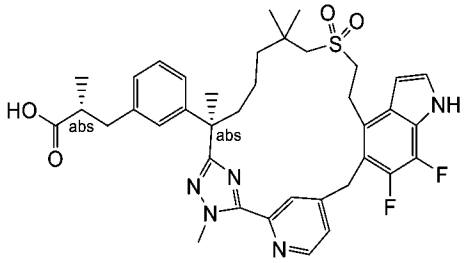
實例304. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1462】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.18 g，0.371 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，0.15 g，0.37 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物304，25 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.40分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65-1.43 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.09 1.07 (m, 6H) ppm。

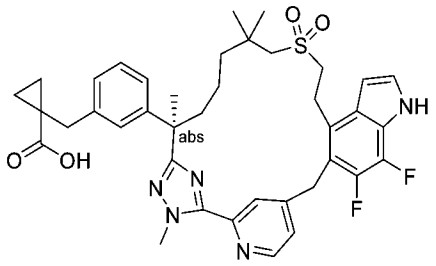
實例305. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



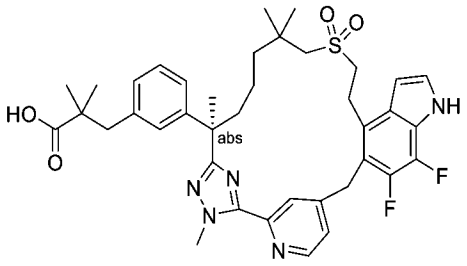
【1463】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，489 mg，1.01 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，400 mg，1.01 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物305，53 mg)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 5H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 6H) ppm

實例306. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



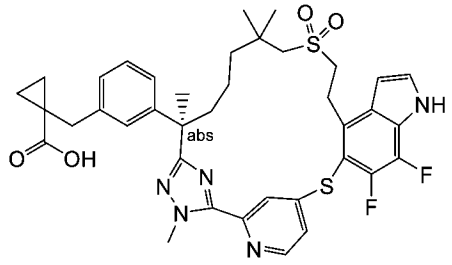
【1464】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，160 mg，0.322 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，128 mg，0.322 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物306，3.6 mg)。LC-MS: MS (ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 5H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 5H), 1.18-1.11 (m, 5H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.72-0.71 (m, 2H) ppm。

實例307. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸

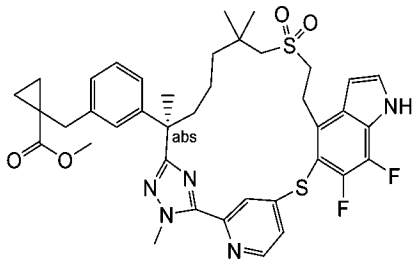


【1465】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，0.20 g，0.404 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，0.16 g，0.404 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到呈白色固體之標題化合物(化合物307，29 mg)。LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 9H) ppm。

實例308. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸

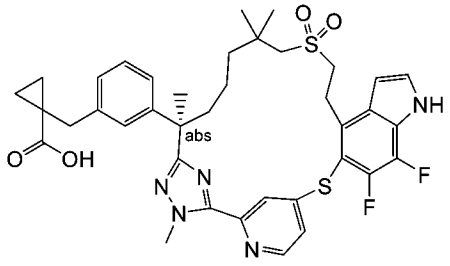


1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



【1466】 步驟A. 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，400 mg，0.805 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，500 mg，1.2 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D)得到呈白色固體之標題化合物(120 mg)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.90分鐘(LC-MS方法021)。

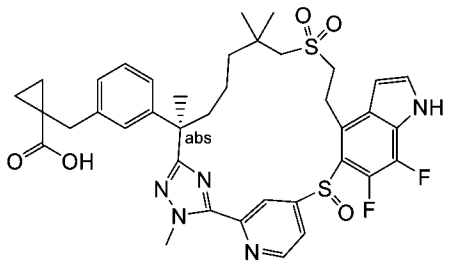
化合物308. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1467】 步驟B. 步驟A之產物(10 mg，0.013 mmol)進行針對**實例6**之步驟F描述之條件，得到呈白色固體之標題化合物(5.2 mg，53%)。LC-MS: MS (ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.53分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* =

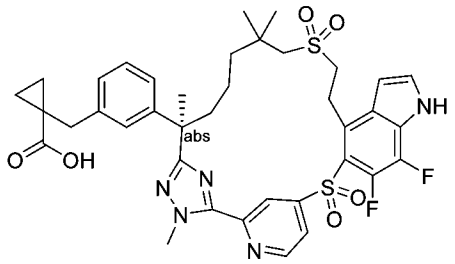
2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34-1.09 (m, 8H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.74-0.64 (m, 2H) ppm。

實例309. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸之非鏡像異構物2

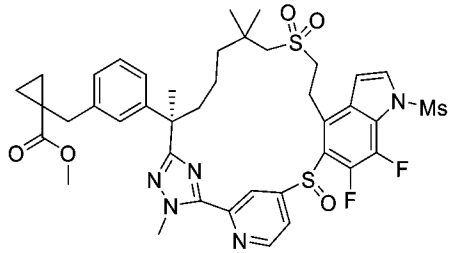


【1468】 來自**實例308**之步驟A之產物(110 mg，0.147 mmol)進行針對**實例204**之步驟F描述之條件，得到標題化合物之甲酯(60 mg)。然後根據**實例204**之步驟H中描述之條件使15 mg此甲酯水解，得到呈白色固體之標題化合物(化合物309，6.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.57 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26-6.54 (m, 6H), 4.31 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.51 -2.22 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.55-1.25 (m, 8H), 1.09-1.01 (m, 6H), 0.65 (m, 2H) ppm。

實例310. 1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸

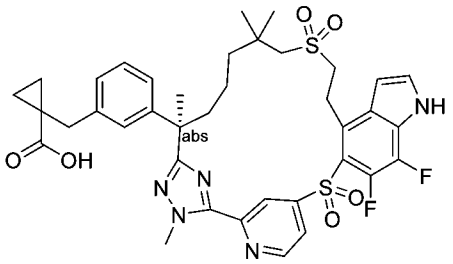


1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯



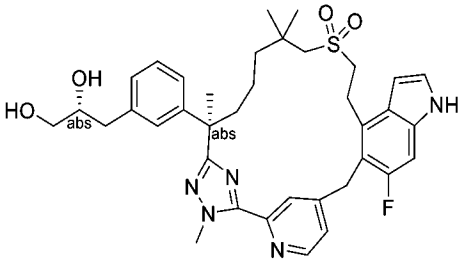
【1469】 步驟A：在室溫下向1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(實例**309**之甲酯，40 mg，0.052 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.036 mL，0.26 mmol)及甲磺醯氯(0.0081 mL，0.11 mmol)。將反應在室溫下攪拌3小時，然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速管柱層析法(20 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(36 mg，82%)。LC-MS: MS (ESI): 842 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：3.33分鐘(LC-MS方法46)。

化合物310：1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



【1470】 步驟B：來自步驟A之產物(34 mg，0.04 mmol)進行**實例180**之步驟C中描述之反應條件，然後進行在**實例34**之步驟D中描述之條件，得到呈白色固體之標題化合物(2.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法46)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 11.92 (brs, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 6H), 1.52-1.33 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.12-0.96 (m, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H) ppm。

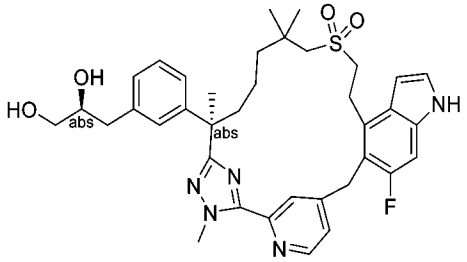
實例311. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1471】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，220 mg，0.405 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-

吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，153 mg，0.405 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物311，7.8 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.57分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 4.20-4/12 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.230-1.20 (m, 4H), 1.08 (s, 3H) ppm。

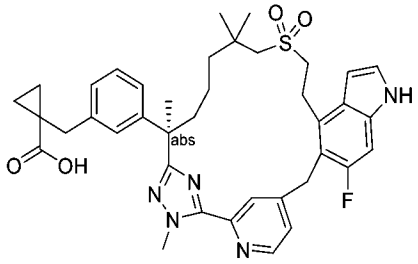
實例312. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1472】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-15，260 mg，0.479 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，237 mg，0.628 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物312，54 mg)。LC-MS: MS (ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$，

純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.34-4.31 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.62-1.38 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm。

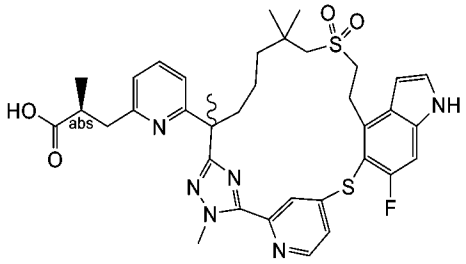
實例313. 1-[[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸



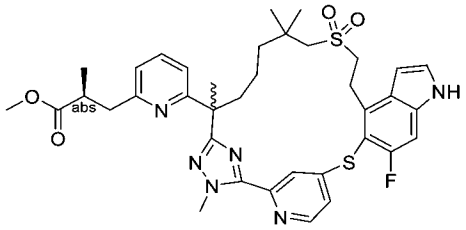
【1473】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-1-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)環丙烷-1-甲酸甲酯(中間物137-12，230 mg，0.463 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，228 mg，0.602 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D，然後針對**實例204**之步驟G)得到呈白色固體之標題化合物(化合物313，35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J*

= 15.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 4H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H) ppm。

實例314. (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



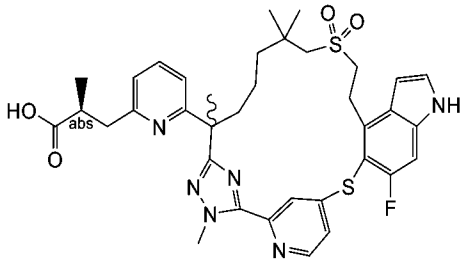
3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1474】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-(6-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物107-2，950 mg，1.96 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，853 mg，2.15 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D)得到呈白色固體之標題

化合物(230 mg)。LC-MS: MS (ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$，純度：76% (214 nm)，滯留時間：1.89分鐘(LC-MS方法022)。

化合物314A及314B：(2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



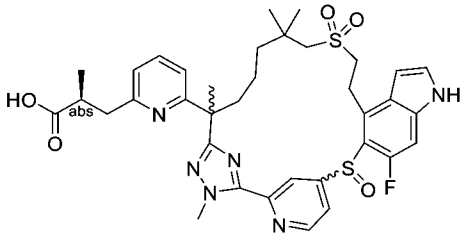
【1475】 步驟B：來自步驟A之產物(50 mg，0.070 mmol)進行**實例204**之步驟G中描述之反應條件，得到標題化合物之非鏡像異構物混合物(25 mg，51%)。此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.64分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。第一溶析物(1.9 mg，8%)命名為化合物314A；第二溶析物(4.3 mg，17%)命名為化合物314B。

化合物314A：LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.32分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

化合物314B：LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯

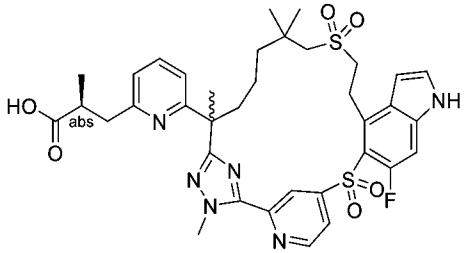
留時間：1.38分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 3H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例315. 化合物315A及315B (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1、2、3及4



及

化合物315E (2S)-3-[6-(22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸。



【1476】 來自**實例314**之步驟A之產物(150 mg，0.2 mmol，純度：76%)在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.86分鐘；樣品

溶液：40 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：4.5 ml。第一溶析物(41 mg，36%)進行針對**實例204**之步驟E、F及步驟G描述之條件(以此次序)，得到混合物。然後此混合物藉由逆相手性製備型HPLC分離，得到化合物315E (第一(溶析最快)峰，0.8 mg，白色固體)、化合物315A (第二峰，3.0 mg，白色固體)及化合物315B (第三峰，3.1 mg，白色固體)。

【1477】 來自SFC手性分離之第二溶析物(48 mg，33%)進行針對**實例204**之步驟E、F及步驟G描述之條件(以此次序)，得到混合物。然後此混合物藉由逆相製備型HPLC分離，得到化合物315C (1.0 mg，白色固體)及315D (5 mg，白色固體)。

化合物315A：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.65-1.30 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H) ppm。

化合物315B：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.67分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 4H), 2.89-2.54 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.86-0.83 (m, 5H), 0.90-0.80 (m, 1H) ppm。

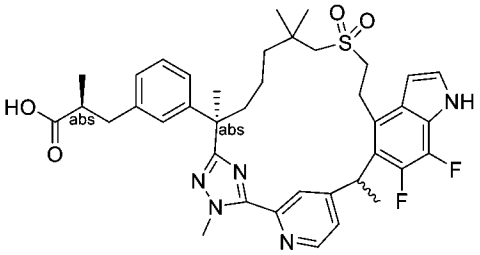
化合物315C：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.41分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (brs, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.70-3.60 (s, 1H), 3.23-3.07 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.65-1/45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.07-1.00 (m, 5H), 0.95-0.89 (m, 1H) ppm。

化合物315D：LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.41分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.82 (s , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.20-2.91 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.95-1.89 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 3H), 1.35-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H), 0.93-0.88 (m, 1H) ppm。

化合物315E：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法021)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.3 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 6H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H) ppm。

實例316. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



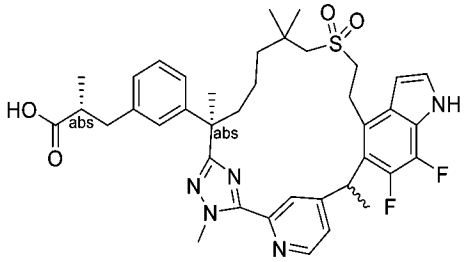
【1478】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，425 mg，0.877 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，360 mg，0.877 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之混合物。然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.15分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：3 ml。第一溶析物(38 mg，白色固體)命名為化合物316A，且第二溶析物(48 mg，白色固體)命名為化合物316B。

化合物316A：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.47分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.66-6.65 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 9H) ppm。

化合物316B：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯

留時間：1.47分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7. 10 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.60-6.59 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例317. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



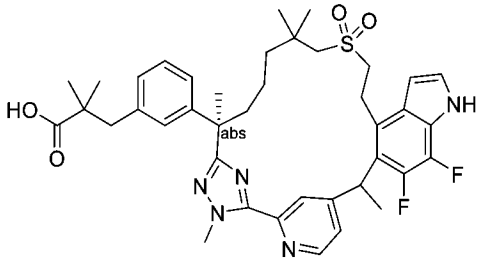
【1479】 將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.17 g，0.34 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，0.15 g，0.366 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之混合物。然後此混合物藉由製備型逆相HPLC分離。第一溶析物(21 mg，白色固體)命名為化合物317A，且第二溶析物(17 mg，白色固體)命名為化合物317B。

化合物317A：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯

留時間：1.49分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H) 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77 -4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 9H) ppm。

化合物317B：LC-MS: MS (ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.58 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.39-1.29 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例318. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10,24-五甲基-12,12-二側氧基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2



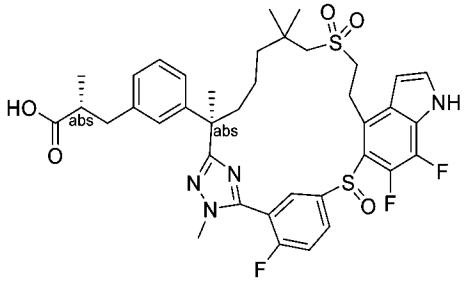
【1480】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，0.36 g，0.722 mmol)，且將步驟A中之5-((4-

溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(1-(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)乙基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-10，0.32 g，0.78 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)得到標題化合物之非鏡像異構混合物。然後此混合物在以下條件下進行手性SFC分離：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：OZ 20*250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/甲醇(+0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：6.15分鐘；樣品溶液：130 mg溶解在35 ml甲醇中；注入體積：3 ml。第一溶析物(43 mg，白色固體)命名為化合物318A，且第二溶析物(37 mg，白色固體)命名為化合物318B。

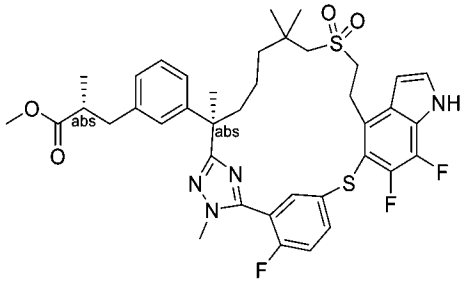
化合物318A：LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 13H) ppm。

化合物318B：LC-MS: MS (ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 6H), 1.10-1.09 (m, 6H), 1.00 (s, 3H) ppm。

實例319. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



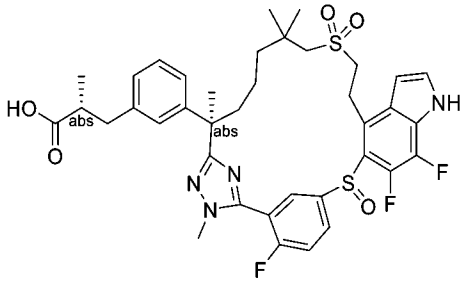
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1481】 步驟A：將(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，3.60 g，7.42 mmol)且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，3.20 g，7.42 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B)，得到呈微黃色固體之標題化合物(1.2 g)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：87% (214 nm)，滯留時間：2.24分鐘(LC-MS方法43)。

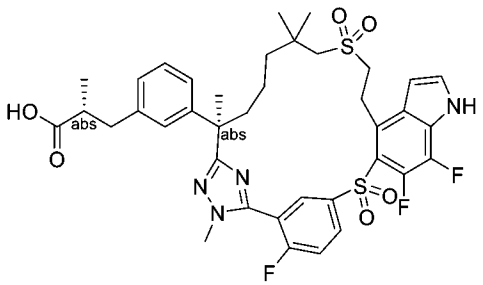
化合物319 (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三

十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2

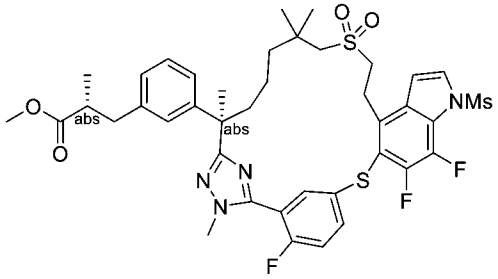


【1482】 步驟B：將**實例204**之步驟F中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟E產物)更換為步驟A產物(1.20 g，1.59 mmol)，按照反應程序順序實例**204**之步驟F及H，得到呈白色固體之標題化合物(322 mg)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.35分鐘(LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.96 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55-1.30 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 7H) ppm。

實例320. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

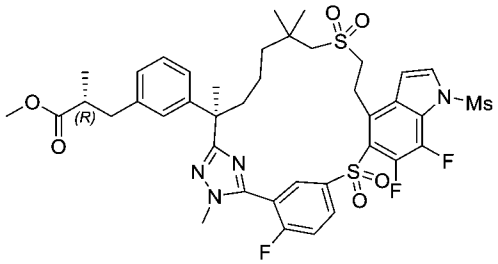


(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



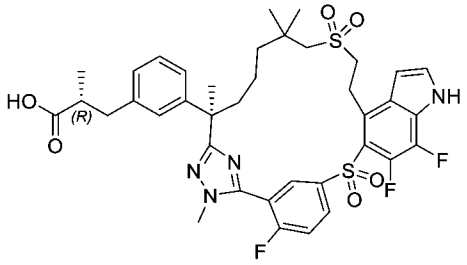
【1483】 步驟A. 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(來自**實例319**之步驟A之產物，220 mg，0.292 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌且冷卻(0°C)之溶液中添加三乙胺(0.20 mL，1.46 mmol)及甲磺醯氯(0.046 mL，0.584 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，用水(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將分離之有機層用水(2 x 30 mL)、鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。由於殘餘了大量起始材料，此洗滌程序重複4次，直到所有起始材料消失。然後粗品藉由急速管柱層析法(用含0~45%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg，82%)。LC-MS: MS (ESI): 831 m/z $[M+H]^+$，純度：94% (214 nm)，滯留時間：2.14分鐘(LC-MS方法42)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1484】 步驟B：向來自步驟A之產物(200 mg，0.241 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(104 mg，0.602 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將分離之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(120 mg，58%)。LC-MS: MS (ESI): 863 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法42)。

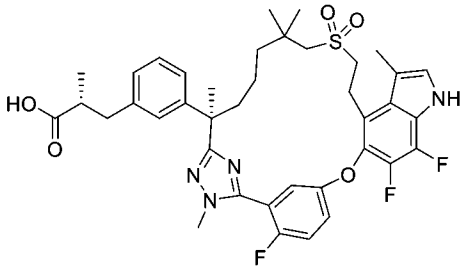
化合物320：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



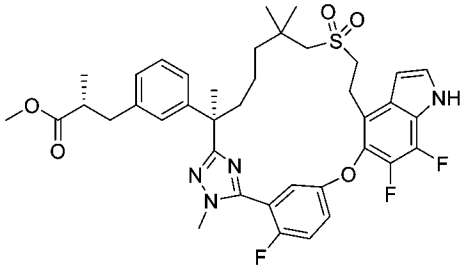
【1485】 步驟C：向來自步驟B之產物(120 mg，0.139 mmol)在四氫呋喃(6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(10 mg，0.417 mmol)在水(2 mL)中之溶液。將反應在室溫下攪拌2天，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將分離之有機層用水、然後鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆相*製備型*HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，47%)。LC-MS: MS (ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.30 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例321. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



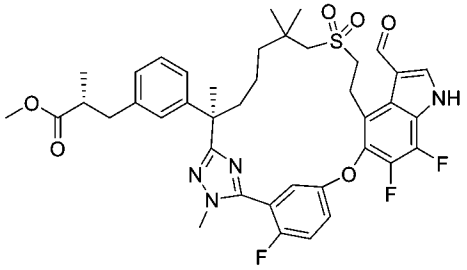
(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1486】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，0.50 g，1.03 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為

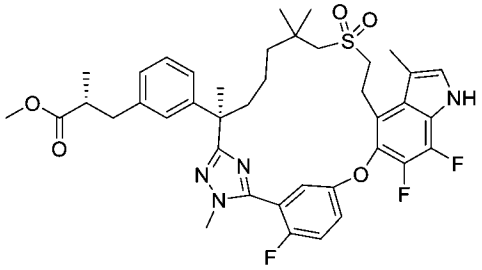
5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物14-2，728 mg，1.34 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D)製備呈白色固體之標題化合物(128 mg)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.66分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法032)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-17-甲醯基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



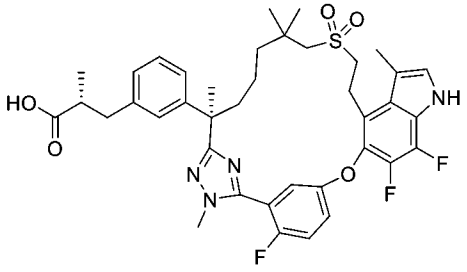
【1487】 步驟B：在0°C下向二甲基甲醯胺(50 mL)中滴加氧氯化磷(0.32 mL，3.39 mmol)。然後將溶液用(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(步驟A產物，500 mg，0.679 mmol)處理。將反應在室溫下攪拌1小時。將混合物用200 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL x 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0~80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色固體之標題化合物(410 mg，79%)。LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，純度：71% (214 nm)，滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法45)。

(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯



【1488】 步驟C：向步驟B產物(410 mg，0.536 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(57 mg)。將反應在氫氣氛圍下在室溫下攪拌4小時。將混合物過濾且濃縮濾液。殘留物藉由自動矽膠管柱層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，87%)。LC-MS: MS (ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.95分鐘(LC-MS方法45)。

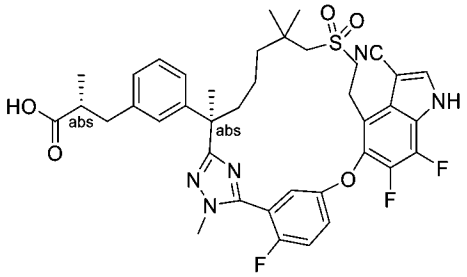
化合物321：(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10,17-五甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



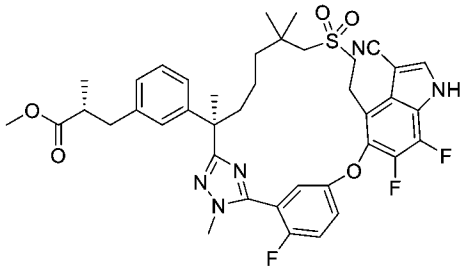
【1489】 步驟D：向來自步驟C之產物(350 mg，0.466 mmol)在甲醇(20 mL)、四氫呋喃(10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(98 mg，2.33 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用100 mL水稀釋，用1N鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(153 mg，44%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法45)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03-

7.01 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 11H) ppm。

實例322. (2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



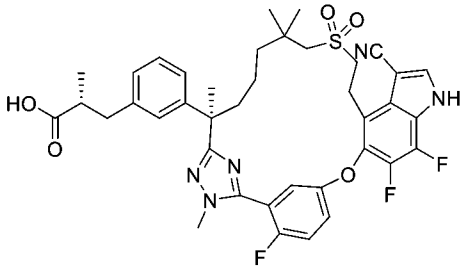
(2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1490】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(來自**實例321**之步驟A產物，250 mg，0.339 mmol)在二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌且冷卻(-50°C)之溶液中添加氯磺醯異氰酸酯(0.059 mL，0.679 mmol)。將反應在-20°C下攪拌2小時，用100 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(用含0~75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到

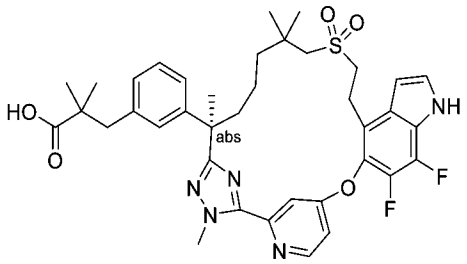
呈無色液體之標題化合物(110 mg，43%)。LC-MS: MS (ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法44)。

化合物322.(2R)-3-[3-[(6R)-17-氰基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



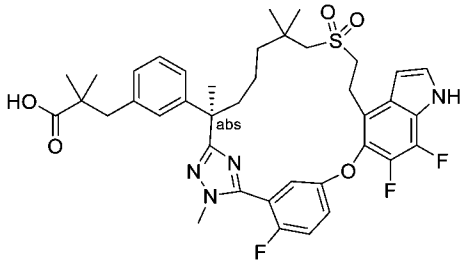
【1491】 步驟B：向步驟A產物(130 mg，0.171 mmol)在四氫呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(36 mg，0.853 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用60 mL水稀釋，用鹽酸溶液酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(96 mg，75%)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.42分鐘(LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2..62-2.55 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 10H) ppm。

實例323. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



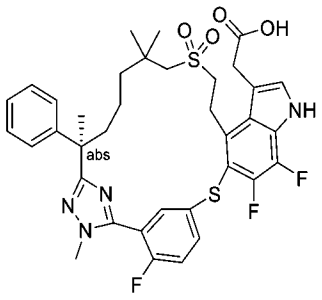
【1492】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.75 g，5.52 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，2.20 g，5.52 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物323，78 mg)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.05分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.75 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.40 -3.33 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 9H), 0.94 (s, 3H) ppm

實例324. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸

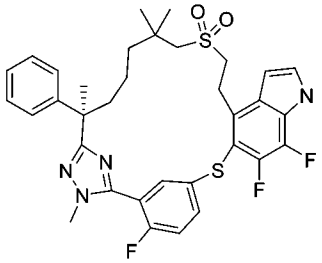


【1493】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，600 mg，1.20 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，500 mg，1.20 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物324，40 mg)。MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.97分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.35 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.71-6.59 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.40-3.32 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 13H) ppm。

實例325. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

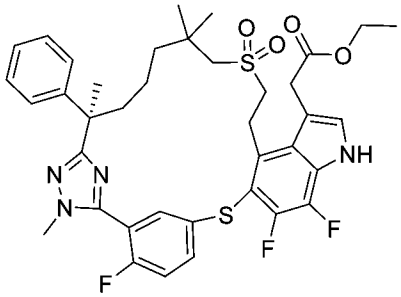


(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-12,12-二氧化物



【1494】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.16 g，3.01 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，1.30 g，3.01 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D)製備呈白色固體之標題化合物(化合物325，300 mg)。LC-MS: MS (ESI): 653 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.89分鐘；純度：83% (254 nm) (LC-MS方法45)。

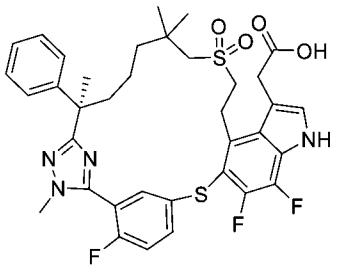
2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1495】 步驟B：向步驟A產物(30 mg，0.0460 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加重氮乙酸乙酯(0.0095 mL，0.092 mmol)及三氟甲磺酸銅(ii) (1.7 mg，0.0046 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用20 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.3 mg，16%)。

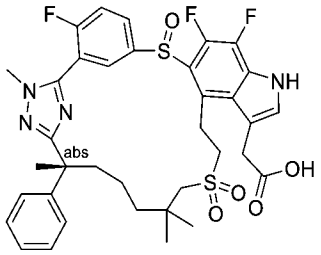
LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.95分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法45)。

化合物325. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

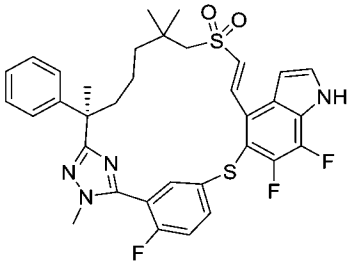


【1496】 步驟C：向步驟B產物(5.3 mg，0.0072 mmol)在四氫呋喃(1 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(1.5 mg，0.036 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用20 mL水稀釋，用1 N鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型TLC (用30:1 二氯甲烷:甲醇溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.3 mg，65%)。LC-MS: MS (ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.36 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 6H), 0.93-0.90 (m, 1H) ppm。

實例326. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2

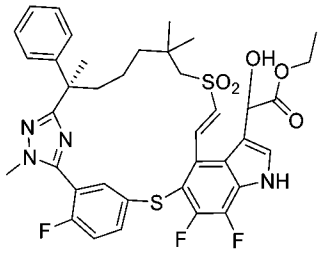


(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯12,12-二氧化物



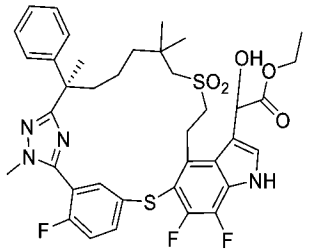
【1497】 步驟A：將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，3.57 g，9.28 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-7，4.00 g，9.28 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – C)製備呈黃色固體之標題化合物(1.6 g)。LC-MS: MS (ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.03分鐘；純度：95% (254 nm) (LC-MS方法030)。

2-羥基-2-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-17-基]乙酸乙酯



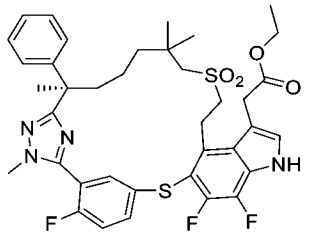
【1498】 步驟B：向來自步驟A之產物(1.35 g，2.07 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(50%在甲苯中) (1 mL)及碘化鎂(58 mg，0.207 mmol)。將反應在40°C下攪拌4天。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水、鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(850 mg，55%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.41分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法041)。

2-羥基-2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



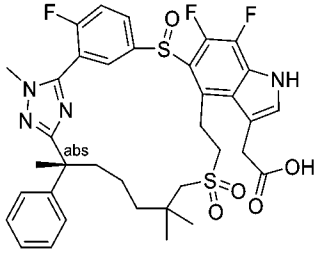
【1499】 步驟C：向來自步驟B之產物(850 mg，1.13 mmol)在乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(250 mg)。將反應在氫氣氛圍下在50°C下攪拌7小時。將混合物過濾，且濃縮濾液，得到呈白色固體之標題化合物(370 mg，43%)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.39分鐘；純度：87% (214 nm) (LC-MS方法030)。

2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1500】 步驟D. 向步驟C產物(370 mg，0.490 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加四碘化二磷(647 mg，0.980 mmol)。將反應在氬氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜，用飽和亞硫酸氫鈉(10 mL)淬滅，且用二氯甲烷(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(10 mL)稀釋。將分離之有機層用乙酸乙酯洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之標題化合物(325 mg，90%)。LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.21分鐘；純度：71% (214 nm) (LC-MS方法030)。

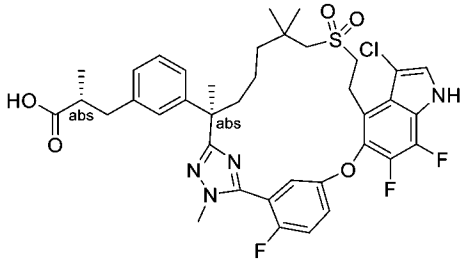
化合物326：2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2



【1501】 步驟E. 將1-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(**實例309**之甲酯)更換為來自步驟D之產物(370 mg，0.5 mmol)，按照反應程序順序(**實例310**之步驟A，然後**實例204**之步驟F及步驟H)，得到呈白色固體之標題化合物(1.0 mg)。LC-MS: MS (ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.11分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法47)。

實例327. 2R)-3-[3-[(6R)-17-氯-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

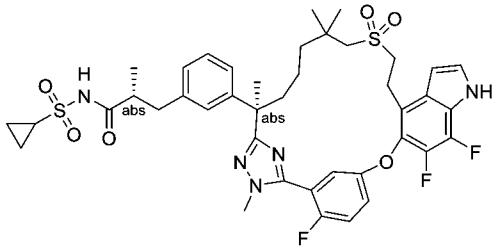


【1502】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例321**之步驟A產物，100 mg，0.136 mmol)在1,4-二噁烷(5 mL)及四氫呋喃(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(15 mg，0.0746 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(20 mL)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗(2R)-3-[3-[(6R)-17-氯-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(70 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【1503】 向上述粗產物(70 mg，0.0908 mmol)在四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(11 mg，0.454 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用5 mL水淬滅，用鹽酸(1 M)酸化至pH約5-6，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物327，25 mg，25%，兩個步驟)。LC-MS: MS (ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.53分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 6H),

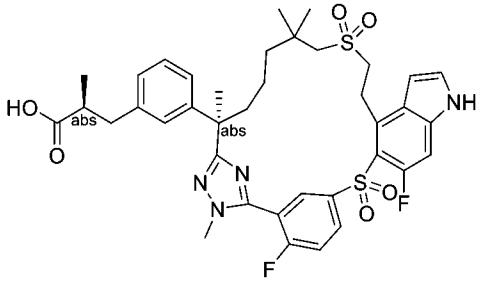
1.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H) ppm。

實例328. (2R)-N-環丙基磺醯基-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺



【1504】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(**實例200**，200 mg，0.277 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(530 mg，2.77 mmol)在二甲基甲醯胺(6 mL)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(254 mg，2.08 mmol)及環丙烷磺醯胺 (502 mg，4.16 mmol)。將反應在氮氣氛圍下在室溫下攪拌16小時，用水(80 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到粗產物(110 mg)，其藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物328，42 mg，18%)。LC-MS: MS (ESI): 826 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.98分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.68 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 3H), 1.18-1.11 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 6H), 1.02-0.90 (m, 4H) ppm

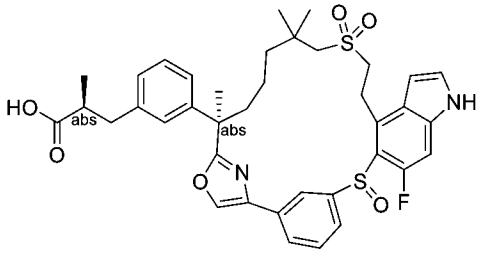
實例329. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



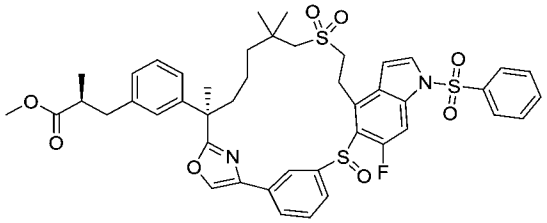
【1505】 將(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例320**之步驟A產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (**實例204**之步驟F產物，900 mg，0.98 mmol)，按照針對**實例320**描述之反應程序順序(步驟B及C)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物329，241 mg)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91-3.76 (m, 5H), 3.59-3.38 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H) ppm。

實例330. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三側氧基-4-氧雜-

12λ6,24λ4-二 硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

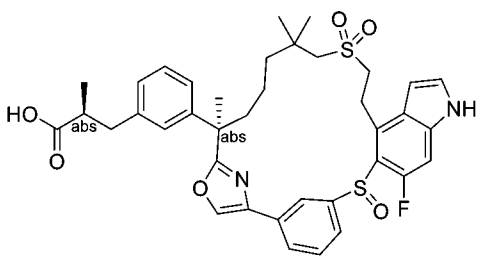


(2S)-3-(3-((13R,Z)-4⁶-氟-9,9,13-三 甲 基-3,7,7-三 側 氧 基-4¹-(苯 基-磺 醯 基)-4¹H-3,7-二硫雜-1(4,2)-噁唑-4(5,4)-吲哚-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之非鏡像異構物2



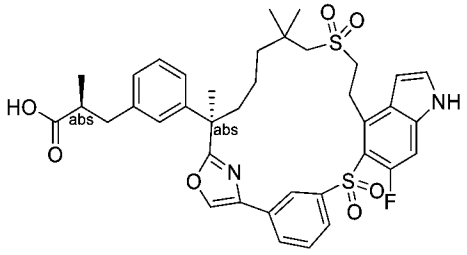
【1506】 步驟A：將**實例192**之步驟A中之2-溴-1-(5-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)乙-1-酮(中間物140)更換為2-溴-1-(3-((4-溴-6-氟-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)苯基)乙-1-酮(3.05 g，5.24 mmol)，按照反應程序順序(**實例192**之步驟A、B、C，隨後**實例6**之步驟B、C、D，然後**實例204**之步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(210 mg)。LC-MS: MS (ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.26分鐘；純度：96% (254 nm) (LC-MS方法42)。

化合物330. (S012978，REQ-00819). (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24-三 側 氧 基-4-氧 雜-12λ6,24λ4-二 硫 雜-19,30-二 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



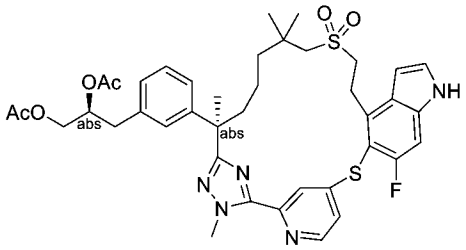
【1507】 步驟B：來自上述步驟A之產物(170 mg，0.2 mmol)按照**實例46**之步驟C及步驟H中描述之條件(以此次序)進行脫保護及水解，得到呈白色固體之標題化合物(26 mg)。LC-MS: MS (ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.48分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.65-8.63 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.40-7.35 (m 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.92-6.90 (s, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.32 -3.00 (m, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 5H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

實例331. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-6,10,10-三甲基-12,12,24,24-四側氧基-4-氧雜-12λ6,24λ6-二硫雜-19,30-二氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



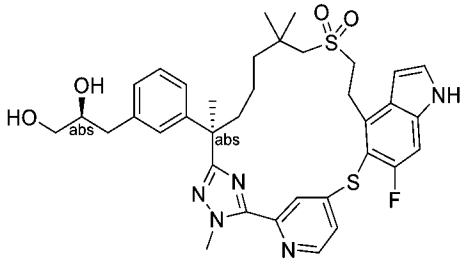
【1508】 (2S)-3-(3-((13R,Z)-4^6-氟-9,9,13-三甲基-3,7,7-三側氧基-4^1-(苯基磺醯基)-4^{1}H-3,7-二硫雜-1(4,2)-噁唑-4(5,4)-吲哚-2(1,3)-苯并環十三烷-13-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例330**之步驟A產物，40 mg)進行**實例**320之步驟B中描述之反應條件，然後進行**實例**46之步驟C及F中描述之條件(以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物331，0.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法40)。

實例332. 乙酸(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



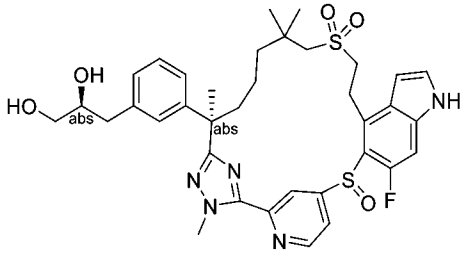
【1509】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物137-15，2 g，3.68 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.75 g，4.42 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A－C，然後**實例301**之步驟B)製備呈白色固體之標題化合物(化合物332，360 mg)。LC-MS: MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.81分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

實例333. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1510】 向乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，15 mg，0.0193 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.1 mL，0.1 mmol，1 M在水中)。將反應在室溫下攪拌4小時，用1M鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物333，9.6 mg，72%)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.90分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 4H), 1.34-1.17 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

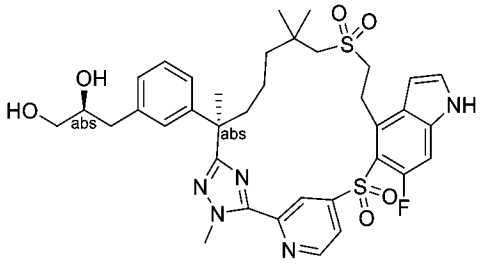
實例334. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1511】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-

[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，100 mg，0.129 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物334，5.3 mg)。在步驟F中在以下條件下加入手性SFC分離以進行產物純化：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 55/45；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：7分鐘；樣品溶液：40 mg溶解在20 ml甲醇中；注入體積：3 ml。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.77分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99-8.60 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.04 (m, 6H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.65-2.44 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.38-1.06 (m, 7H) ppm

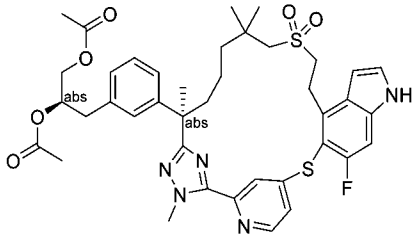
實例335. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1512】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮

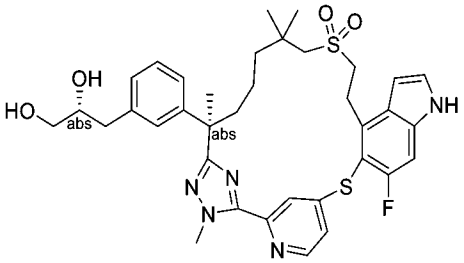
雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例332**，100 mg，0.129 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E，然後實例180之步驟C，以及實例6之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物335，4.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.82分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 320-3.10 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm。

實例336. 化合物336A 乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



及

化合物336B. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇

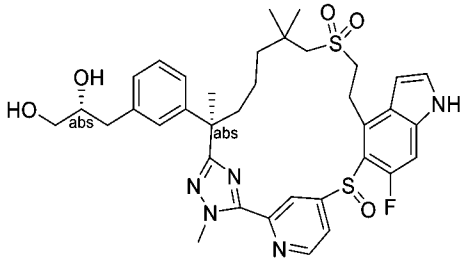


【1513】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-16，3 g，5.52 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，3.9 g，7.24 mmol)，按照反應程序順序(針對實例6描述之步驟A – C，然後 實例301之步驟B)，得到化合物336A (337 mg，白色固體)及化合物336B (19 mg，白色固體)。化合物336B源自實例301之相應步驟B中由甲苯磺醯肼引起之脫保護。

化合物336A：LC-MS: MS (ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.18分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91-0.82 (m, 1H) ppm。

化合物336B：LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.00分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.35-1.15 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H) ppm。

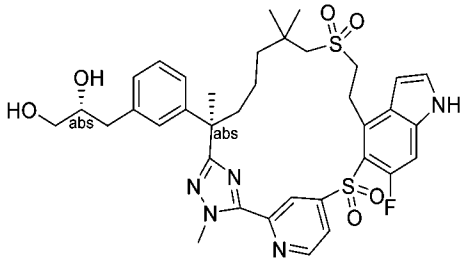
實例337. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1514】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(來自實例204之步驟D之產物)更換為乙酸[(2R)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例336A**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物337，2.3 mg)。在以下條件下將手性SFC分離加入到步驟F之純化階段中：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：IH 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 50/50；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：5.6分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在30 ml甲醇中；注入體積：2 ml。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.88分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.49 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.00 (m, 5H), 6.62-6.56 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.83-3.36 (m, 6H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.90-2.37 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.59-0.96 (m, 11H) ppm。

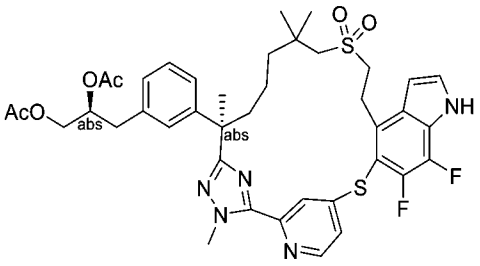
實例338. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



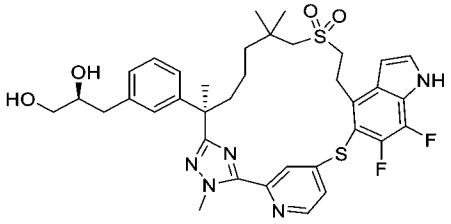
【1515】 將實例204之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟D產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例336A**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟E，然後實例180之步驟C，以及實例6之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物338，2.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：90% (254 nm) (LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09-6.98(m, 3H) (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.76 (dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.69-1.38 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm。

實例339. 乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯



【1516】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為二乙酸(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)丙烷-1,2-二基酯(中間物137-15，2 g，3.68 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-8，1.83 g，4.42 mmol)，按照反應程序順序(針對實例6描述之步驟A－C，然後 實例301之步驟B)，得到標題化合物(化合物339，450 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.10分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.82(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.89-1.87 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

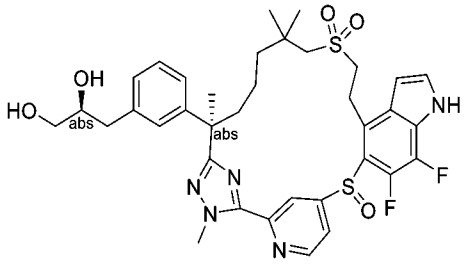
實例340. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



【1517】 向乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-

12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例339**，15 mg，0.0189 mmol)在四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.1 mL，1 M在H_2O中)。將反應在室溫下攪拌4小時。將混合物用1M鹽酸酸化至pH約4且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將分離之有機相用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物340，9.2 mg，69%)。LC-MS: MS (ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.92分鐘；純度：98% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.448-7.42 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

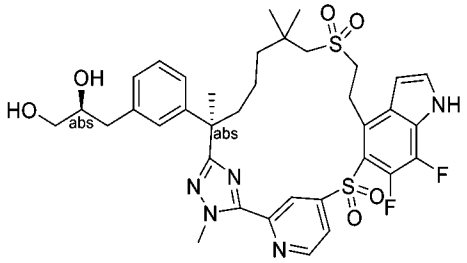
實例341. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇之非鏡像異構物2



【1518】 將實例204之步驟F中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-19-(對甲苯基磺醯基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例204之步驟E產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-

五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙基]酯(**實例339**，370 mg，0.477 mmol)，按照反應程序順序(實例204之步驟F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物341，2.3 mg)。在以下條件下將手性SFC分離加入到步驟F中之純化階段中：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：AS 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35°C；移動相：二氧化碳/甲醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 70/30；流率：100 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：4.7分鐘；樣品溶液：35 mg溶解在15 ml甲醇中；注入體積：1 ml。LC-MS: MS (ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.80分鐘；純度：97% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.70 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-6.88 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.79-3.56 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.62-2.37 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.63-1.38 (m, 4H), 1.35-1.00 (m, 7H) ppm。

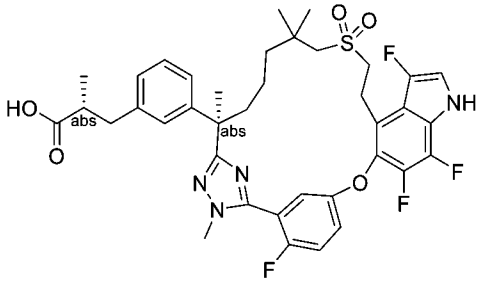
實例342. 2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烷-1,2-二醇



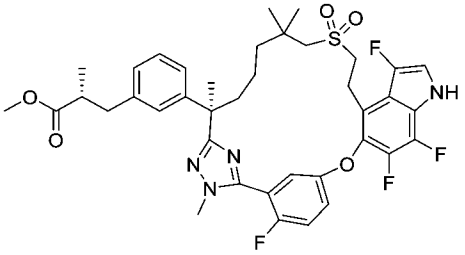
【1519】 將實例320之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為乙酸[(2S)-2-乙醯氧基-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-

基]苯基]丙基]酯(實例339，120 mg，0.15 mmol)，按照反應程序順序(實例320之步驟A，然後實例180之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物342，10.1 mg)。LC-MS: MS (ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.85分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法012)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.30-3.02 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm。

實例345. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

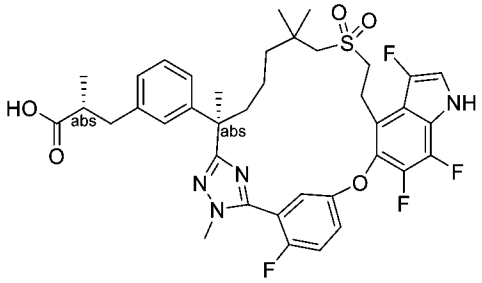


【1520】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(實例321之步驟A產物，400 mg，0.54 mmol)在乙腈(8 mL)及吡啶(4 mL)中之攪拌且冷卻(0℃)之溶液中添加Selectfluor™ (385 mg，1.09 mmol)。將反應在0℃下攪拌1小時，用水(20 ml)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 ml)萃取。將合併之有機層用1 N鹽酸(10 ml)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，然後進行製備型手性SFC純化，得到呈固體之標題化合物(27 mg，6.6%)。LC-MS: MS (ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：2.09分鐘；純度：99% (254 nm) (LC-MS方法47)。

SFC純化條件：儀器：SFC-150 (Waters)；管柱：(R,R)-WHELK 20 * 250 mm, 10 μm；柱溫：35℃；移動相：二氧化碳/乙醇(+ 0.2% 7M氨在甲醇中) = 75/25；流率：120 g/min；背壓：100 bar；偵測波長：214 nm；循環時間：8.94分鐘；樣品溶液：100 mg溶解在30 ml乙醇中。注入體積：4.5 ml。

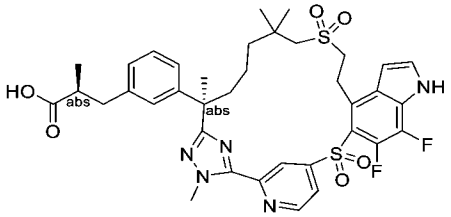
化合物345. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-四氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1521】 步驟B：向來自步驟A之產物(27 mg，0.0358 mmol)在四氫呋喃(0.9 mL)、甲醇(0.3 mL)及水(0.3 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(7.5 mg，0.18 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，用1.0 M鹽酸酸化至pH約6，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌且濃縮。將殘留物冷凍乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 741 *m/z* $[M+H]^+$，

滯留時間：1.65分鐘；純度：>99% (214 nm) (LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.40-3.23 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 7H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

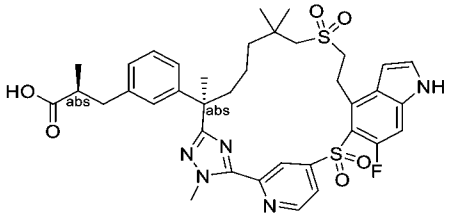
實例346. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1522】 將實例320之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例267**之步驟A產物，200 mg，0.272 mmol)，按照反應程序順序(**實例320**之步驟A，然後實例180之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物346，18 mg)。LC-MS: MS (ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.99分鐘；純度：99% (214 nm) (LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H),

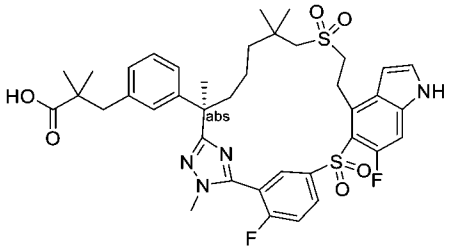
2.33-2.25 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

實例347. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

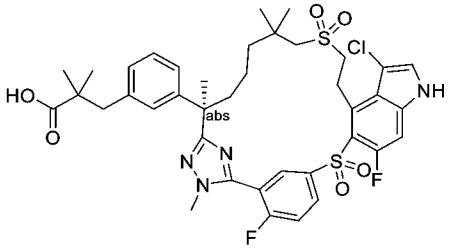


【1523】 將**實例204**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，19.6 g，49.52 mmol)，使用反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至E，然後**實例180**之步驟C及E)製備標題化合物(化合物347，0.74 g，白色固體)。(注意：僅使用了2.78 g**實例204**之相應步驟E產物)。LC-MS: MS (ESI): 736 m/z $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.52-2.43 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

實例348. 化合物348A. 3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



化合物348B. 3-[3-[(6R)-17-氯-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



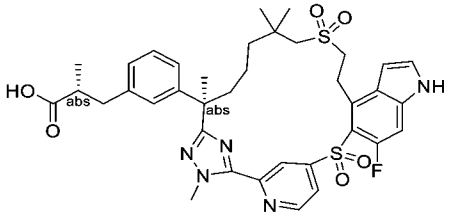
【1524】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，6.70 g，13.4 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序步驟A至E，然後針對**實例320**描述之反應程序順序步驟B及C得到化合物348A (6.6 mg，白色固體)及化合物348B (5.8 mg，白色固體)。

化合物348A：LC-MS: MS (ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.96分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.37-2.40 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.59-1.40 (m, 3H), 1.31-1.20 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 6H) ppm。

化合物348B：LC-MS: MS (ESI): 801 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41-8.34 (m,

2H), 7.63 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 4.26-3.84 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.33-1.22 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 6H) ppm。

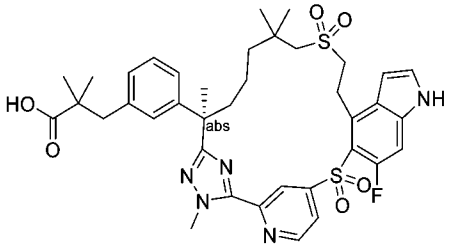
實例349. (2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1525】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為(2R)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例231**之步驟A產物，0.38 g，0.52 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟E，然後實例**180**之步驟C及F)，得到化合物349 (35 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法016)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.58-1.35 (m,

3H), 1.23-1.19 (m, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

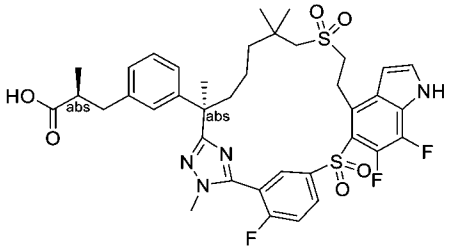
實例350. 3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



【1526】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-di甲基丙酸甲酯(中間物137-13，2.00 g，4.01 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，1.91 g，4.81 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B，**實例204**之步驟E，以及最後**實例320**之步驟B及C)，得到標題化合物(化合物350，64 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (brs, 1H), 11.84 (brs, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 6H) ppm。

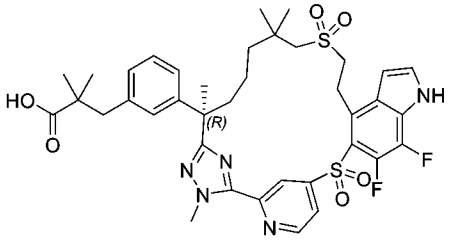
實例351. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-

四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1527】 將**實例204**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，1.00 g，1.79 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟A至D，然後**實例320**之步驟A、B及C)，得到標題化合物(30 mg，白色固體)。LC-MS: MS (ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8.39-8.30 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 5H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm

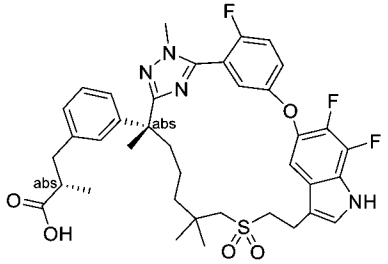
實例352. 3-[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2,2-二甲基-丙酸



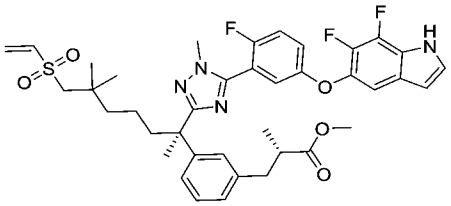
【1528】 將**實例204**之步驟A中之(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1)更

換為(R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(中間物137-13，1.30 g，2.61 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-9，1.4 g，3.39 mmol)，按照針對**實例204**描述之反應程序順序步驟A至C，然後針對**實例301**描述之反應程序順序步驟B，針對**實例180**描述之反應程序順序步驟C以及最後針對**實例6**描述之反應程序順序步驟F (對於酯之水解及甲磺醯基吲哚之脫保護)提供標題化合物(化合物352，9 mg，白色固體)。吲哚之甲磺酸酯保護在**實例204**之相應步驟B時藉由使用2.4當量之甲磺醯氯同時完成。LC-MS: MS (ESI): 768 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)。滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 6H) ppm。

實例353. (2S)-2-甲基-3-[3-[(12R)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]丙酸

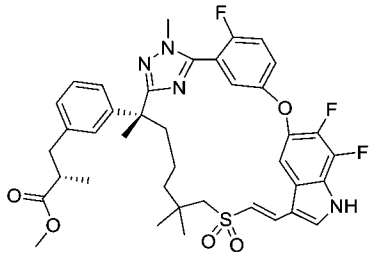


(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1529】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.70 g，1.44 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-17，0.74 g，1.59 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至B)，得到呈白色固體之標題化合物(0.69 g)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法040)。

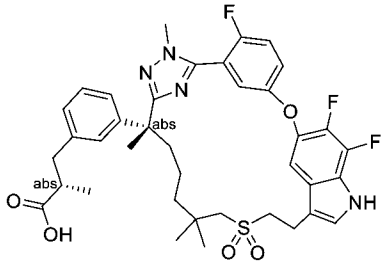
(2S)-2-甲基-3-[3-[(12R,19E)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,19,21,24,27-癸烯-12-基]苯基]丙酸甲酯



【1530】 步驟B：向來自步驟A之產物(350 mg，0.475 mmol)在二甲基甲醯胺(315 mL)及二甲亞碸(35 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸銅(II) (156 mg，0.86 mmol)及乙酸鈀(II) (21 mg，0.095 mmol)。將混合物在70°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(24 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(75 mg，20%)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z*

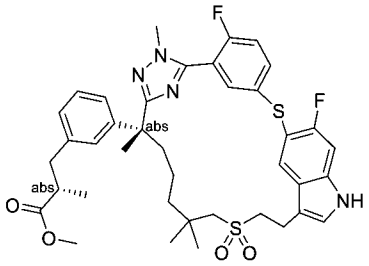
$[M+H]^+$，純度：92% (254 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法003)。

化合物353：(2S)-2-甲基-3-[3-[(12R)-6,25,26-三氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2-氧雜-18λ6-硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]丙酸

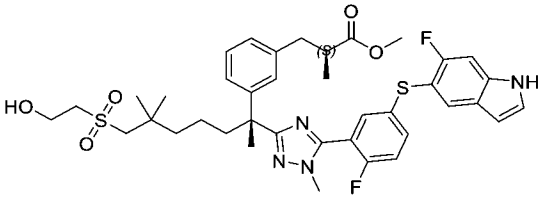


【1531】 步驟C：將(2R)-3-[3-[22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例6**之步驟C產物)更換為來自此實例之步驟B之產物，按照在**實例6**中描述之反應程序順序(步驟D及F)得到呈白色固體之標題化合物(50 mg)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (254 nm)，滯留時間：1.93分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.44 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),7.03-6.97 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.4Hz, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.30-3.15 (d, m, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 11H), 0.89-0.67 (m, 1H) ppm。

實例354. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯

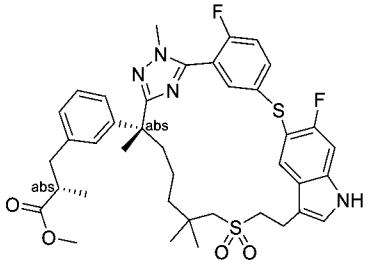


(S)-3-(3-((R)-2-(5-(2-氟-5-((6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1532】 步驟A：向(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例204**之步驟A產物，1.50 g，1.80 mmol)在乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(10%，50%濕，500 mg)。將混合物在氫氣下在60℃下攪拌24小時，然後通過矽藻土墊過濾，且將濾餅用甲醇(15 mL)洗滌。將合併之濾液濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(1.10 g，66%)。LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法34)。

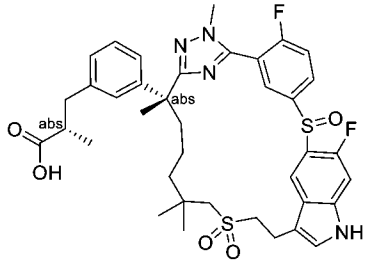
化合物354. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



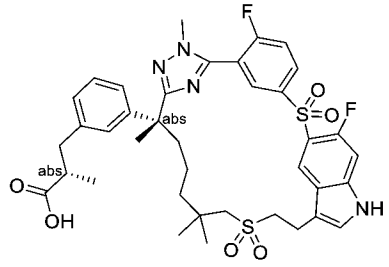
【1533】 步驟B：將**實例204**之步驟B中之(S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例204**之步驟A產物)更換為此實

例之步驟A之產物(1100 mg，1.46 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟B，隨後**實例353**之步驟B，然後**實例204**之步驟D)，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法43)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37-1.21 (m, 3H), 1.18-1.00 (m, 11H) ppm。

實例355. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-2,18,18-三側氧基-2λ4,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2



及化合物**355B. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-2,2,18,18-四側氧基-2λ6,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸**



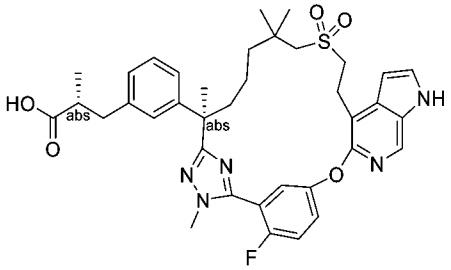
【1534】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯

基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D 產物)更換為(2S)-3-[3-[(12R)-6,26-二氟-9,12,16,16-四甲基-18,18-二側氧基-2,18λ6-二硫雜-9,10,23,29-四氮雜戊環[19.5.2.13,7.18,11.024,28]三十碳-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-壬烯-12-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例354**，32 mg，0.0435 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E、F及H)，得到兩種標題化合物之混合物。此混合物藉由逆相製備型HPLC分離，得到第一溶析物，化合物355A (12 mg，白色固體)及第二溶析物，化合物355B (2.5 mg，白色固體)。

化合物355A：LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214nm)。滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法15)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 3H), 3.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 7H), 1.10-1.04 (m, 4H) ppm。

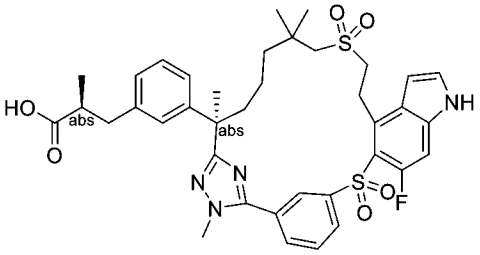
化合物355B：LC-MS: MS (ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)。滯留時間：1.53分鐘(LC-MS方法24)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.33-2.06 (m,1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.20-1.15 (, 7H), 1.10-1.00 (m, 4H) ppm。

實例356. (2R)-3-[3-[(6R)-28-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,22,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



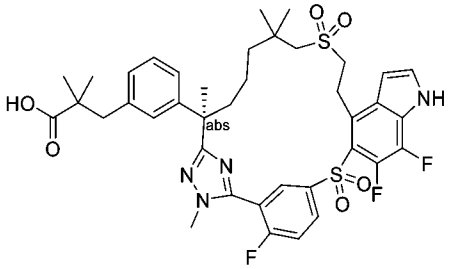
【1535】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，1.53 g，3.16 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-18，1.20 g，3.16 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例6**描述之步驟A至D及F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物356，29 mg)。LC-MS: MS (ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.44分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.08-1.07 (m, 6H), 1.01 (s, 3H) ppm。

實例357. (2S)-3-[3-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



【1536】 將**實例6**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76)更換為3-((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)亞磺醯基)硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-13，897 mg，1.66 mmol)，按照反應程序順序(**實例204**之步驟A、B、C、D、E，隨後**實例320**之步驟B，然後**實例204**之步驟G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物357，14 mg)。LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.52分鐘(LC-MS方法034)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

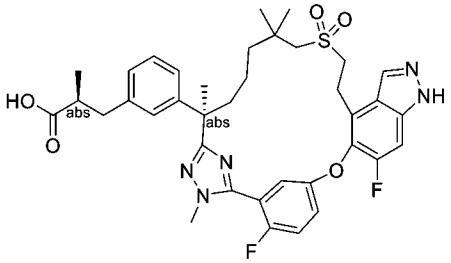
實例358. 2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1537】 將**實例320**之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-

3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例319**之步驟A產物)更換為2,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例279**之步驟A產物，280 mg，0.365 mmol)，按照針對**實例320**描述之反應程序順序(步驟A、B及C)製備呈白色固體之標題化合物(化合物358，35 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)。滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.30 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.85-3.70 (m, 5H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.86 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 6H) ppm。

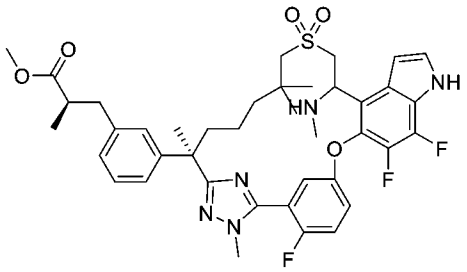
實例359. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,18,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



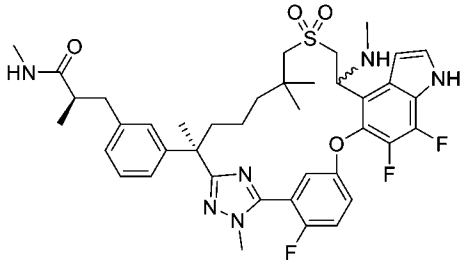
【1538】 將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.8 g，1.65 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-

((4-溴-6-氟-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-19，0.6 g，1.65 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A－D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物359，3 mg)。LC-MS: MS (ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.34分鐘；純度：96% (254 nm) (LC-MS方法40)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.41-1.24 (m, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 10H) ppm。

實例360. 化合物360A.(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸甲酯

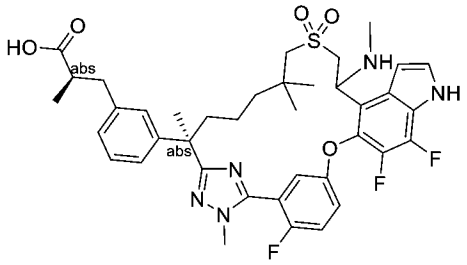


及**360B，360C，(2R)-N,2-二甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺之非鏡像異構物1及2**



及**360D. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺**

基)-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬 烯-6-基]苯基]丙酸



【1539】 向(2R)-2-甲 基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三 氟-3,6,10,10-四 甲 基-12,12-二 側 氧 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環 [23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物，100 mg，0.131 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加甲胺之水溶液(40 wt. %在水中) (15 mL)。將反應在室溫下攪拌2天且濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯(20 mL)中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由逆相製備型HPLC純化且分離。第一溶析物命名為化合物360D (10 mg，10%，白色固體)，第二溶析物命名為化合物360B (5.0 mg，5%，白色固體)，第三溶析物命名為化合物360C (4.8 mg，4.8%)，且第四溶析物命名為化合物360A (10 mg，10%，白色固體)。

化合物360D：LC-MS: MS (ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.49分鐘；純度：95% (154 nm) (LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 9H) ppm。

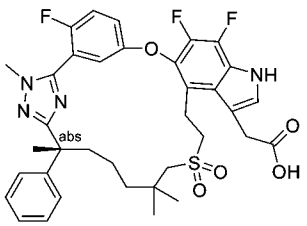
化合物360B：LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.16分鐘；純度：97% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-52 (m,

1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 6H), 0.96 (s, 3H) ppm。

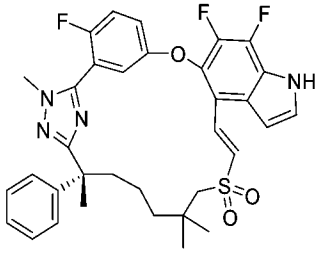
化合物360C：LC-MS: MS (ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.16分鐘；純度：94% (214 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.73-7.69 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 9H) ppm。

化合物360A：LC-MS: MS (ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.59分鐘；純度：95% (214 nm) (LC-MS方法44)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 9H) ppm。

實例361. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

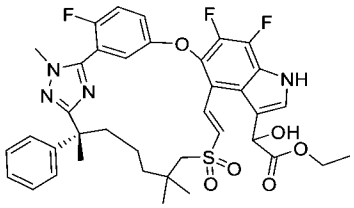


(6R,13E)-21,22,28-三 氟-3,6,10,10-四 甲 基-6-苯 基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯12,12-二氧化物



【1540】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.70 g，4.42 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，2.64 g，4.86 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至C)，得到呈白色固體之標題化合物(0.97 g)。LC-MS: MS (ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：2.12分鐘(LC-MS方法004)。

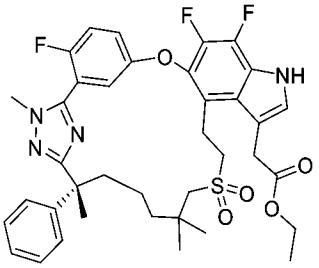
2-羥基-2-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧 雜-12λ6-硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-17-基]乙酸乙酯



【1541】 步驟B：向來自步驟A之產物(400 mg，0.544 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(50%在甲苯中) (2 mL)及碘化鎂(7.5 mg，0.027 mmol)。將反應在40°C下攪拌4天，然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將

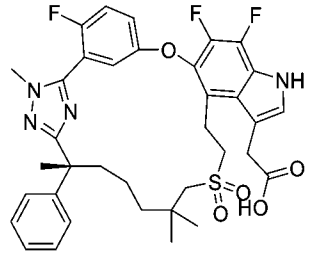
混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(170 mg，42%)。LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：91% (214 nm)，滯留時間：1.73分鐘(LC-MS方法004)

2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



【1542】 步驟C：向來自步驟B之產物(150 mg，0.204 mmol)在四氫呋喃(4 mL)及乙醇(4 mL)中之攪拌溶液中添加碳載鈀(50 mg)。將反應在氫氣氛圍下在50°C下攪拌2小時，且通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(15 mg，10%)。LC-MS: MS (ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$，純度：99% (214 nm)，滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法004)。

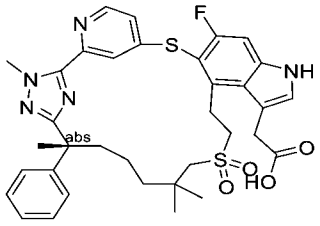
化合物361. 2-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



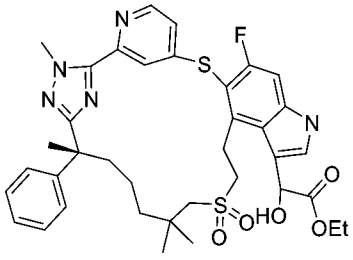
【1543】 步驟D：向來自步驟C之產物(15 mg，0.021 mmol)在四氫呋喃(1.5

mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(4.4 mg，0.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，然後用1N鹽酸酸化至pH約4，且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(10 g矽膠管柱，用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(6.1 mg，42%)。LC-MS: MS (ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 8H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.36 (m, , 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.05-1.95 (m, 2H), 2.25-2.12 (d, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm。

實例362. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



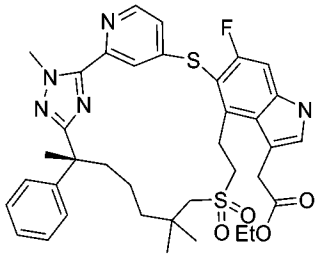
2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]-2-羥基-乙酸乙酯



【1544】 步驟A：將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)

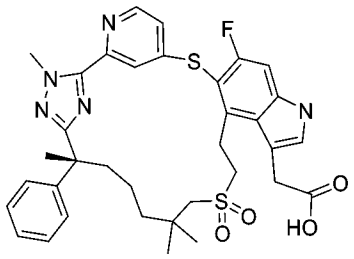
更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，5.00 g，13.0 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物14-15，6.18 g，15.6 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例301**之步驟B，**實例361**之步驟B)，得到呈白色固體之標題化合物(0.20 g)。LC-MS: MS (ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$，純度：93% (254 nm)，滯留時間：1.75分鐘(LC-MS方法003)。

2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯



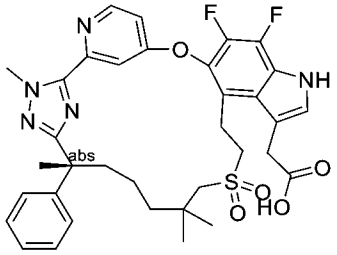
【1545】 步驟B：向來自步驟A之產物(100 mg，0.139 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加二碘磷醯基(二碘)磷烷(158 mg，0.278 mmol)。將反應在氬氣下在室溫下攪拌16小時，用飽和亞硫酸鈉水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(25 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(19 mg，19%)。LC-MS: MS (ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$，純度：61% (254 nm)，滯留時間：1.83分鐘(LC-MS方法003)。

化合物362：2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1546】 步驟C：來自步驟B之產物(19 mg，0.027 mmol)進行**實例361**之步驟D中描述之反應條件，得到呈白色固體之標題化合物(5.8 mg，32%)。LC-MS: MS (ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.72分鐘(LC-MS方法003)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16-7.73 (m, 1H), 7.55-7.01 (m, 8H), 4.30 (s, 3H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.98-3.69 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43-1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

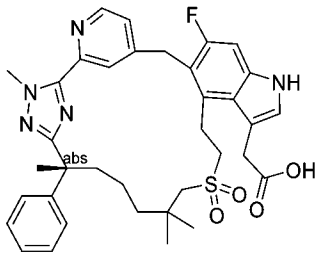
實例363. 2-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1547】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.90 g，4.94 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150，2.16 g，5.44 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例361**之步驟B，**實例6**之步驟D，**實例362**之步驟B及C，以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物363，18 mg)。LC-MS: MS (ESI): 678 *m/z*

[M+H]$^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.66分鐘(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 4.37 (s, 3H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.120-2.15 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm。

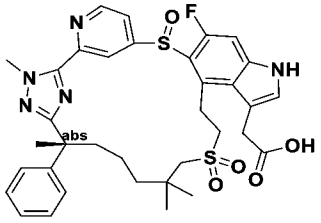
實例364. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6-硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸



【1548】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-N',2,6,6-四甲基-2-苯基庚烷醯肼(中間物152，1.03 g，2.67 mmol)，且將5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)甲基)吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯(中間物150-3，1.26 g，2.67 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A至C，然後**實例361**之步驟B，**實例6**之步驟D，**實例362**之步驟C，以此次序)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物364，16 mg)。LC-MS: MS (ESI): 658 *m/z* [M+H]$^+$，純度：98% (214 nm)，滯留時間：1.64分鐘(LC-MS方法030)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59-8.47 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.19-7.08 (m, 3H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72-

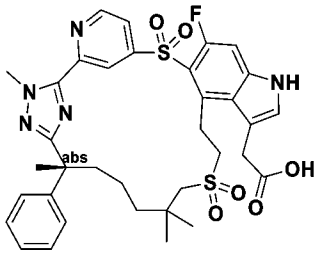
1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例365. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-6-苯基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸之非鏡像異構物2



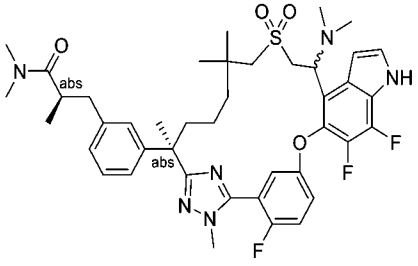
【1549】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯(**實例362**之步驟B產物，120 mg，0.17 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E、F及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物365，5.4 mg)。LC-MS: MS (ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：1.60分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 9.03-8.70 (m, 2H), 8.09-7.36 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 7H), 4.28 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 3H), 3.16-2.99 (m, 5H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm。

實例366. 2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-6-苯基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸

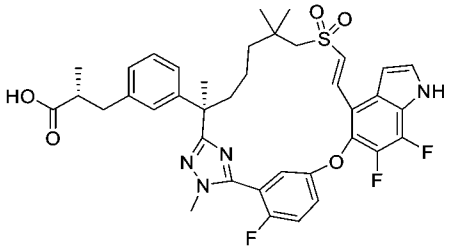


【1550】 將**實例204**之步驟E中之(2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟D產物)更換為2-[(6R)-22-氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-6-苯基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-17-基]乙酸乙酯(**實例362**之步驟B產物，120 mg，0.17 mmol)，按照反應程序順序(針對**實例204**描述之步驟E，然後針對**實例180**之步驟C及E)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物366，1.5 mg)。LC-MS: MS (ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：1.77分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). δ 8.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 4H), 1.66-1.35 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 7H) ppm。

實例367. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(二甲基胺基)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,N,2-三甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2

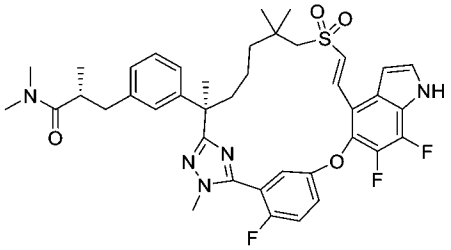


(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸。



【1551】 步驟A. (2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物，3.0 g，4.08 mmol)進行針對**實例361**之步驟D描述之水解條件，得到呈白色固體之標題化合物(2.60 g，88%)。LC-MS: MS (ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.61分鐘(LC-MS方法026)。

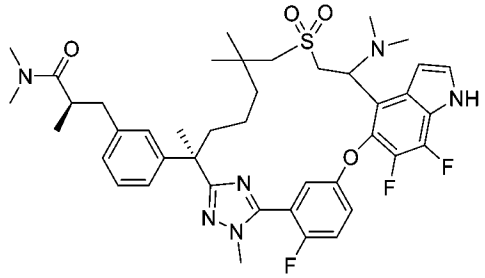
(2R)-N,N,2-三甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙醯胺



【1552】 步驟B. 向來自步驟A之產物(300 mg，0.416 mmol)在二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.12 mL，0.832 mmol)、鹽酸二甲胺(51 mg，0.624 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(190 mg，0.499 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，用水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將分離之有機層用氯化鋰溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速管柱層析法用含0~5%甲醇之二氯甲烷溶析進行純

化，得到呈固體之標題化合物(280 mg，90%)。LC-MS: MS (ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法47)。

化合物367A及367B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(二甲基胺基)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,N,2-三甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



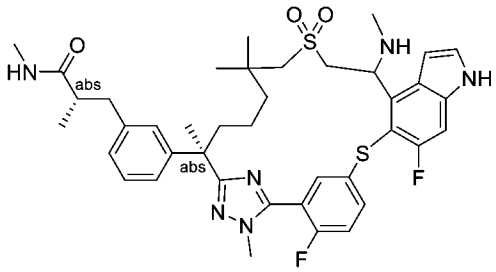
【1553】 步驟C：向來自步驟B之產物(100 mg，0.13 mmol)在四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加二甲胺溶液(0.067 mL，0.134 mmol) (2M在四氫呋喃中)。將反應混合物在50°C下攪拌5天。將反應混合物藉由逆相*製備型*HPLC純化。第一溶析物命名為化合物367A (非鏡像異構物1，7.0 mg，0.00883 mmol，6.60%)，且第二溶析物命名為化合物367B (非鏡像異構物2，10 mg，0.0126 mmol，9.4%)，兩者均呈白色固體。

化合物367A：LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.85分鐘(LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm。

化合物367B：LC-MS: MS (ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯

留時間：1.87分鐘(LC-MS方法024)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.77 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。

實例368. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-14-(甲基胺基)-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-N,2-二甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



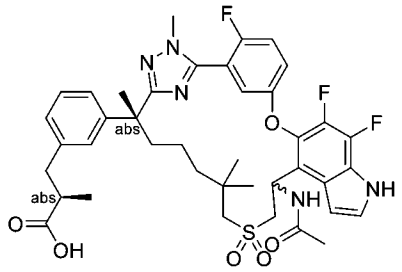
【1554】 將實例367之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200**之步驟C產物)更換為(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟C產物，1.00 g，1.36 mmol)，將步驟B中之鹽酸二甲胺更換為鹽酸甲胺，且將步驟C中之含2 M二甲胺溶液之四氫呋喃更換為甲胺水溶液，按照反應程序順序(步驟A至C)，得到標題化合物。第一溶析物命名為化合物368A(非鏡像異構物1，10 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物

368B (非鏡像異構物2，15 mg，白色固體)。

化合物368A：LC-MS: MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.78分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.96 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.25 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

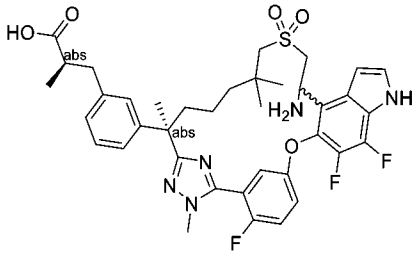
化合物368B：LC-MS: MS (ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.80分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.22-6.71 (m, 7H), 5.78 (s, 1H), 4.05-3.68 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 3H), 2.60-2.47 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.20 (m, 3H), 1.13-0.97 (m, 9H) ppm。

實例369. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2。



(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及

2



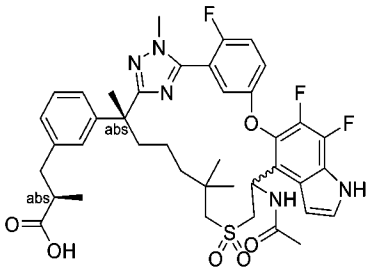
【1555】 步驟A：向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸(**實例367**之步驟A產物，100 mg，0.139 mmol)在甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加硼酸(8.6 mg，0.139 mmol)、氨(25-28%在水中) (2.5 mL)及氨(7M在甲醇中) (2.5 mL)。將反應混合物在50°C下攪拌12天且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之第一溶析物(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1 (非鏡像異構物1，20 mg，0.0271 mmol，20%)及呈固體之第二溶析物(2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2 (非鏡像異構物2，20 mg，20%)。

非鏡像異構物1：LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法003)。

非鏡像異構物2：LC-MS: MS (ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.54分鐘(LC-MS方法003)。

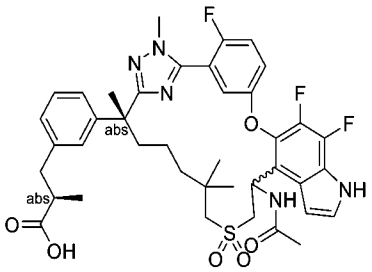
化合物369A. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環

[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1。



【1556】 步驟B：向非鏡像異構物1 (步驟A之產物) (20 mg，0.0271 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(0.019 mL，0.271 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮。殘留物藉由*製備型*HPLC純化，得到呈固體之標題化合物(15 mg，71%)。LC-MS: MS (ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.49分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.84 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.10-0.99 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.81-0.73 (m, 1H) ppm。

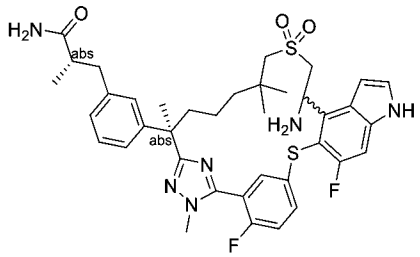
化合物369B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-乙醯胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物2。



【1557】 步驟C：非鏡像異構物2 (步驟A之產物) (20 mg，0.0271 mmol)進

行與上述步驟B中描述相同之反應條件，得到呈固體之標題化合物(14 mg，66%)。LC-MS: MS (ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法015)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.86 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 9H) ppm。

實例370. (2S)-3-[3-[(6R)-14-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙醯胺



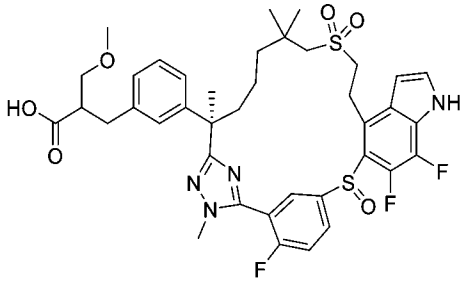
【1558】 將**實例367**之步驟A中之(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(步驟C產物 of **實例200**)更換為(2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例204**之步驟C產物，1.00 g，1.36 mmol)，且將步驟B中之鹽酸二甲胺更換為氯化銨，按照反應程序順序(**實例367**之步驟A、B，然後**實例369**之步驟A)，得到標題化合物。第一溶析物命名為化合物367A (非鏡像異構物1，1.0 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物367B (非鏡像異構物2，2.0

mg，白色固體)。

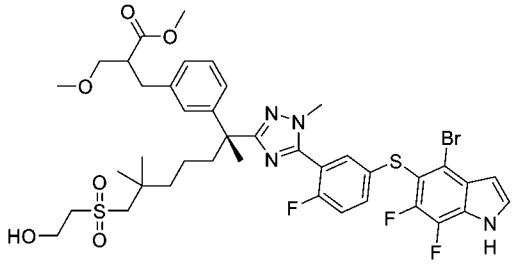
化合物370A：LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.67分鐘(LC-MS方法015)。

化合物370B：LC-MS: MS (ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.70分鐘(LC-MS方法015)。

實例371. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



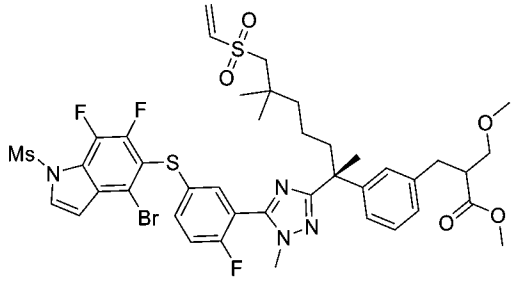
2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1



【1559】 步驟A：向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲唑-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16，1.91 g，3.42 mmol)及2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1 (中間物165A，1.60 g，3.11 mmol)在吡啶(50 mL)中之攪拌溶液中添加4A分子篩(1.6 g)。將反應混合物在50°C下攪拌1小時，然後在80°C下攪拌

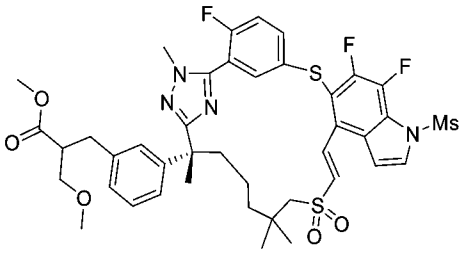
16小時，且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用1N鹽酸、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈黃色固體之標題化合物產物(2.00 g，73%)。LC-MS: MS (ESI): 879, 881 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.94分鐘(LC-MS方法026)。

2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6,6-二甲基-7-(乙烯基磺醯基)庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1



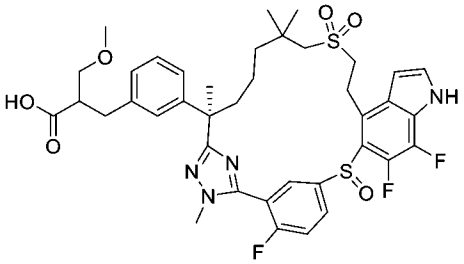
【1560】 步驟B：向來自步驟A之產物(2.00 g，2.27 mmol)及三乙胺(0.95 mL，6.82 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(0.35 mL，4.55 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.90 g，89%)。LC-MS: MS (ESI): 939, 941 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.92分鐘(LC-MS方法040)。

3-甲氧基-2-(3-((R,1^{4}Z,5E)-2^6,4^6,4^7-三氟-1^1,9,9,13-四甲基-4^1-(甲基磺醯基)-7,7-二側氧基-1^{1}H,4^{1}H-3,7-二硫雜-4(5,4)-吲哚-1(5,3)-三唑-2(1,3)-苯并環十三烷-5-烯-13-基)苄基)丙酸甲酯之非鏡像異構物1



【1561】 步驟C：在氬氣氛圍下在120°C下在1小時內向氯[(三三級丁基膦)(2-胺基聯苯-2-基)鈀(II) (0.10 g，0.202 mmol)、N-環己基-N-甲基-環己胺(0.79 g，4.04 mmol)及三三級丁基膦四氟硼酸鹽(0.12 g，0.404 mmol)在甲苯(100 mL)中之攪拌混合物中滴加來自步驟B之產物(1.90 g，2.02 mmol)在甲苯(20 mL)中之溶液。在添加完成之後，將反應混合物在120°C下攪拌2小時，然後濃縮。殘留物藉由急速層析法(80 g矽膠管柱，用含0-75%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.18 g，68%)。LC-MS: MS (ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$，純度：97% (214 nm)，滯留時間：1.99分鐘(LC-MS方法040)。

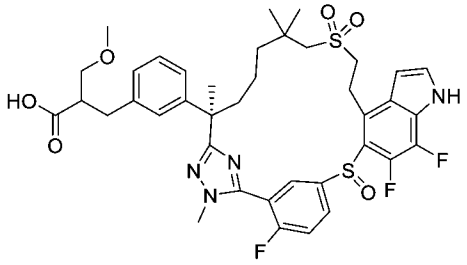
化合物371. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物1



【1562】 將實例301之步驟B中之(2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例301**之步驟A產物)更換為此實例之步驟C產物(1.13 g，1.32 mmol)，按照反應程序順序(**實例301**之步驟B，然後**實例204**之步驟F、G及H)，

得到呈白色固體之標題化合物(77 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.62分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11-7.98 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.20 (s, 3H) , 1.11 (s, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H) ppm。

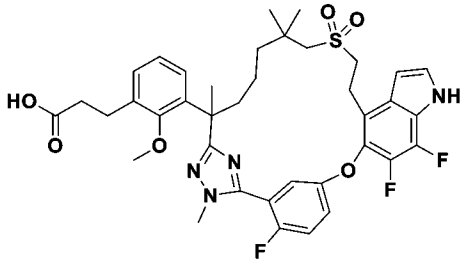
實例372. 2-(甲氧基甲基)-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸之非鏡像異構物2



【1563】 將**實例371**之步驟A中之2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1(中間物165A)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，1.45 g，2.82 mmol)，按照反應程序順序(**實例371**之步驟A及B，然後實例**301**之步驟B，以及**實例204**之步驟F、G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物372，64 mg)。LC-MS: MS (ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.50分鐘(LC-MS方法040)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.35-7.76 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69-3.62 (m,

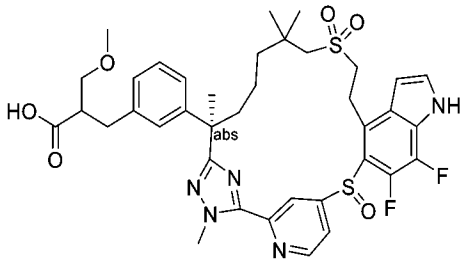
1H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.50-1.31 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05-0.97 (m, 1H) ppm。

實例373. 3-[2-甲氧基-3-(21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸。



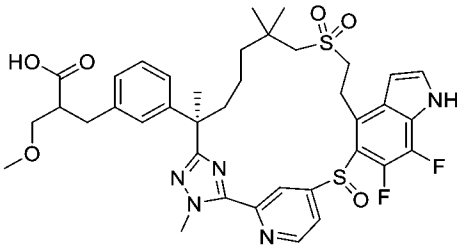
【1564】 將**實例6**之步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯(中間物129-1，600 mg，1.17 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，630 mg，1.52 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A – D及步驟F)製備呈白色固體之標題化合物(化合物373，15.7 mg)。注意，在步驟A中，首先將反應在50℃下加熱16小時，然後在80℃下加熱2天，以提高產率。LC-MS: MS (ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$，滯留時間：1.83分鐘；純度：>99% (254 nm) (LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.17-1.12 (m, 7H) ppm。

實例374. 2-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物1



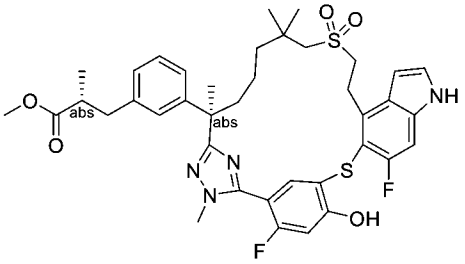
【1565】 將**實例371**之步驟A中之5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16)更換為4-[(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯 (中間物150-8，0.89 g，2.14 mmol))，按照反應程序順序**實例371**之步驟A、B，然後**實例301**之步驟B以及**實例204**之步驟F、G及H得到呈白色固體之標題化合物(化合物374，100 mg)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z [M+H]+，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.51分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03-8.07 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.08-6.59 (m, 6H), 4.30 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.34-1.11 (m, 8H) ppm。

實例375. 2-[[3-[(6R)-21,22-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,28,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]甲基]-3-甲氧基-丙酸之非鏡像異構物2



【1566】 將**實例371**之步驟A中之2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物1(中間物165A)更換為2-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苄基)-3-甲氧基丙酸甲酯之非鏡像異構物2 (中間物165B，1.00 g，1.94 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-16)更換為4-[(4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)硫基]吡啶-2-硫代碳醯亞胺酸甲酯 (中間物150-8，0.89 g，2. 14 mmol)，按照反應程序順序(**實例371**之步驟A、B，然後**實例301**之步驟B，以及**實例204**之步驟F、G及H)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物375，69 mg)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.97分鐘(LC-MS方法042)。1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07-8.00 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37-6.45 (m, 6H), 4.33 (s, 3H), 3.80-3.34 (m, 5H), 3.29-2.71 (m, 9H), 2.48 (s, 1H), 1.87-0.99 (m, 14H) ppm。

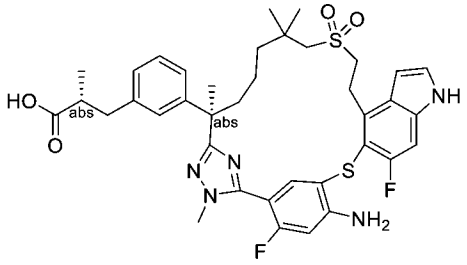
實例376. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-26-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二 硫 雜-3,4,19,30-四 氮 雜 戊 環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三 十 碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



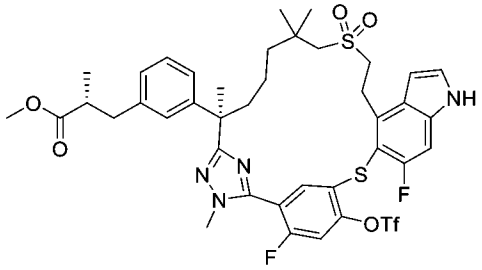
【1567】 將**實例6**之步驟A中之(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲

基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(R)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137，3.05 g，6.28 mmol)，且將步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為4-(苄氧基)-5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)硫基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物76-1，3.7 g，5.71 mmol)，按照針對**實例6**之反應程序順序(描述之步驟A至D)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物376，0.94 g)。LC-MS: MS (ESI): 751 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法042)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 11.40-11.20 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 6H), 0.89 (s, 3H) ppm。

實例377. (2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸

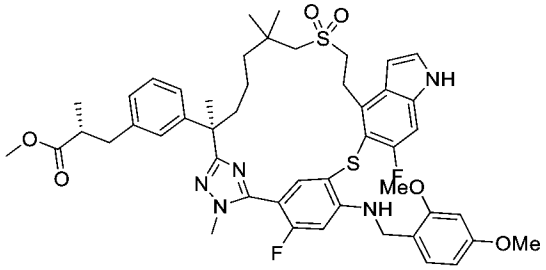


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1568】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-26-羥基-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例376**，850 mg，1.13 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.27 ml，3.40 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.38 ml，2.26 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，且用二氯甲烷(40 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(850 mg，85%)。LC-MS: MS (ESI): 883 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (254 nm)，滯留時間：2.30分鐘(LC-MS方法042)。

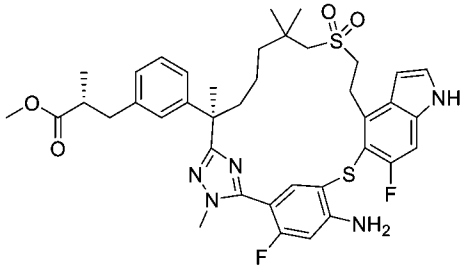
(2R)-3-[3-[(6R)-26-[(2,4-di甲氧基苯基)甲基胺基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1569】 步驟B：向來自步驟B之產物(200 mg，0.227 mmol)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(76 mg，0.453 mmol)在1,4-二噁烷(5 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(148 mg，0.453 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (50 mg，0.0680 mmol)。將反應在100°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(15 ml)稀釋。

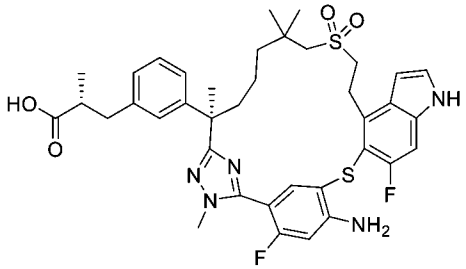
將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(50 mg，25%)。LC-MS: MS (ESI): 900 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：2.05分鐘(LC-MS方法004)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10, 10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1570】 步驟C：向來自步驟B之產物(30 mg，0.028 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 ml)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(10 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，63%)。LC-MS: MS (ESI): 750 m/z $[M+H]^+$，純度：51% (214 nm)，滯留時間：2.51分鐘(LC-MS方法004)。

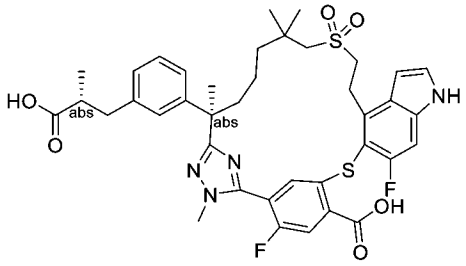
化合物377：(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



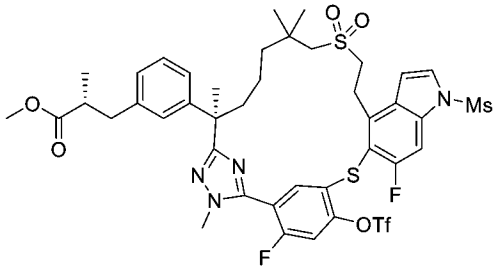
【1571】 步驟D：向來自步驟C之產物(15 mg，0.0200 mmol)在四氫呋喃(1

ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(8 mg，0.19 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，然後用1M鹽酸(5 ml)酸化且用乙酸乙酯(10 ml)萃取。將分離之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(2.4 mg，16%)。LC-MS: MS (ESI): 736 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.81分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (brs, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.65-6.53 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 5H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14-1.05 (m, 3H) ppm。

實例378. (6R)-6-[3-[(2R)-2-羧基丙基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸

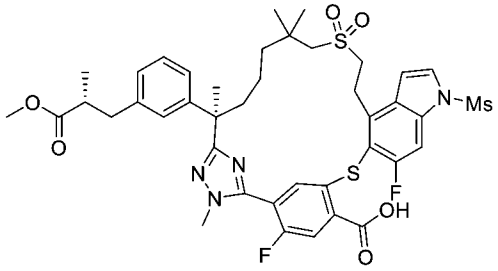


(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1572】 步驟A：向(2R)-3-[3-[(6R)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-26-(三氟甲基磺醯基氧基)-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(**實例377**之步驟A產物，400 mg，0.453 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.38 ml，2.72 mmol)及甲磺醯氯(311 mg，2.72 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，然後用二氯甲烷(10 ml)稀釋。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，80%)。LC-MS: MS (ESI): 961 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.86分鐘(LC-MS方法004)。

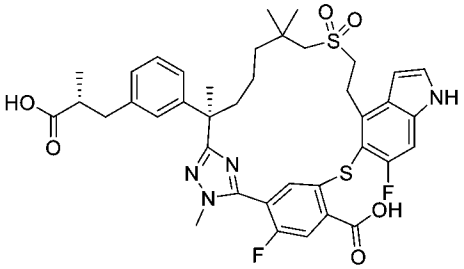
(6R)-22,28-二氟-6-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸



【1573】 步驟B：向來自步驟A之產物(280 mg，0.291 mmol)在二甲基甲醯胺(8 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.41 ml，2.91 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (67 mg，0.0583 mmol)。將反應在一氧化碳氛圍下在80°C下攪拌16小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(20 ml)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(130 mg，57%)。LC-MS: MS (ESI): 857 m/z $[M+H]^+$，純度：87% (254 nm)，滯留時間：2.48分鐘(LC-MS方法004)。

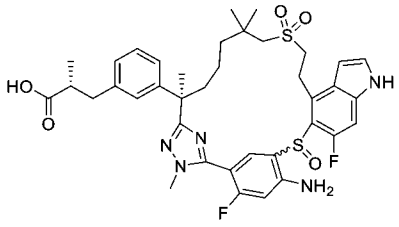
化合物378：(6R)-6-[3-[(2R)-2-羧基丙基]苯基]-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-

1 2,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸



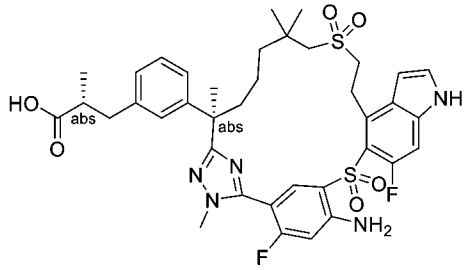
【1574】 步驟C：向來自步驟B之產物(10 mg，0.0117 mmol)在甲醇(1 ml)、四氫呋喃(1 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(10 mg，0.238 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時，用1M鹽酸(5 ml)酸化且用乙酸乙酯(10 ml)萃取。將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(5.0 mg，56%)。LC-MS: MS (ESI): 765 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.86分鐘(LC-MS方法004)。1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (brs, 1H), 12.13 (brs, 1H), 11.51 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 5H), 3.23-3.05 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm。

實例379. 化合物379A及379B，(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之非鏡像異構物1及2

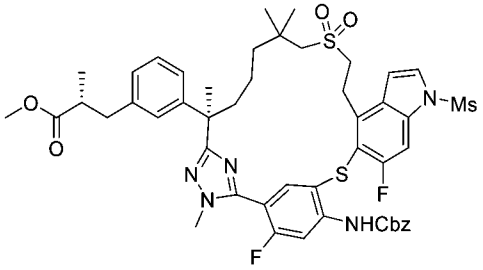


及

化合物379C. (2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



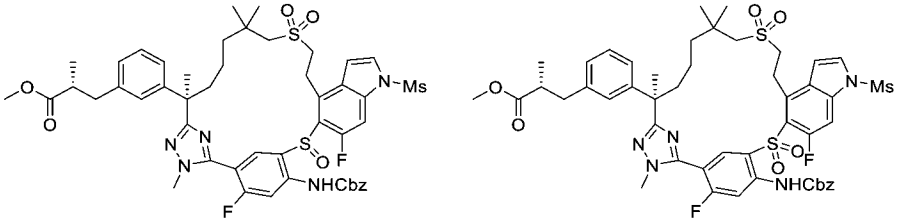
(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1575】 步驟A：向(6R)-22,28-二氟-6-[3-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]苯基]-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12-二側氧基-12λ6,24-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-26-甲酸(**實例378**之步驟B產物，110 mg，0.128 mmol)在甲苯(7 ml)中之攪拌溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(53 mg，0.193 mmol)、三乙胺(0.054 mL，0.385 mmol)及苯甲醇(42 mg，0.385 mmol)。將反應在110°C下攪拌隔夜，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(20 ml)稀釋。將混合物用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-

80%乙酸乙酯之石油溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(83 mg，67%)。LC-MS: MS (ESI): 962 m/z $[M+H]^+$，純度：68% (254 nm)，滯留時間：2.94分鐘(LC-MS方法004)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28- 二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯及(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



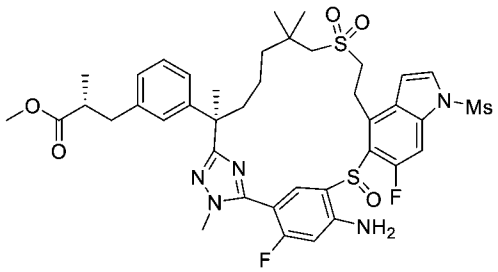
【1576】 步驟B：向來自步驟A之產物(83 mg，0.0863 mmol)在甲醇(5 ml)中之攪拌溶液中添加四水合七鉬酸銨(21 mg，0.0173 mmol)及過氧化氫(0.60 ml，19.6 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時，用水(15 ml)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化。第一溶析之峰係(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28- 二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(26 mg，30%)且第二溶析之峰係(2R)-3-[3-[(6R)-26-(苄氧基羰基胺基)-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(50 mg，59%)。

第一峰：LC-MS: MS (ESI): 994 m/z $[M+H]^+$，純度：85% (254 nm)，滯留時間：2.75分鐘(LC-MS方法017)。

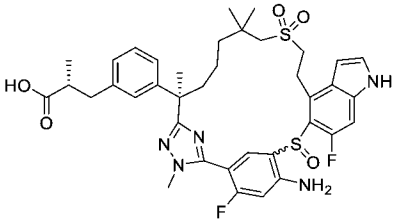
第二峰：LC-MS: MS (ESI): 978 m/z $[M+H]^+$，純度：76% (254 nm)，滯留時間：2.64分鐘(LC-MS方法017)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1577】 步驟C：將來自步驟B產物之第二峰之物質(50 mg，0.0511 mmol)在氫溴酸(>33%在乙酸中，5.0 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時。將混合物用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(35 mg，81%)。LC-MS: MS (ESI): 844 m/z [M+H]+，純度：85% (254 nm)，滯留時間：2.39分鐘(LC-MS方法017)。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24-三側氧基-12λ6,24λ4-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸之化合物379A (非鏡像異構物1)及化合物379B (非鏡像異構物2)



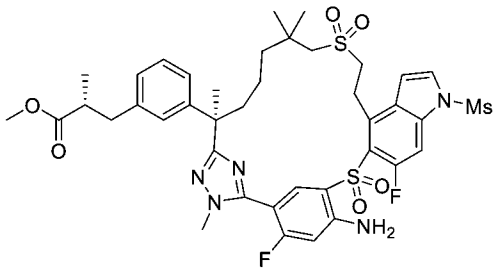
【1578】 步驟D：向來自步驟C之產物(35 mg，0.0415 mmol)在四氫呋喃(1 ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(206 mg，4.91 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1 M鹽酸淬滅至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 5 ml)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物(11 mg，34%，白色固體)，非鏡像異構物1命名為化合物379A。第二溶析物(3.5 mg，10%，白色固體)，非鏡像異構物2命名為化合物379B。

化合物379A：LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.76分鐘(LC-MS方法004)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (brs, 1H), 11.63 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.42 (brs, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 5H), 1.50-1.40 (s, 1H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

化合物379B：LC-MS: MS (ESI): 752 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)，滯留時間：2.17分鐘(LC-MS方法017)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.27 -3.19 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 4H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08

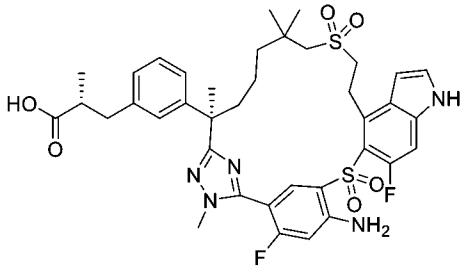
(s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-19-甲基磺醯基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯



【1579】 步驟E：將來自步驟B之產物之峰1之物質(26 mg，0.0262 mmol)在氫溴酸(>33%在乙酸中，4.0 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時，用水(15 ml)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 15 ml)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 15 ml)洗滌，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0%-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(22 mg，62%)。LC-MS: MS (ESI): 860 m/z $[M+H]^+$，純度：63% (254 nm)，滯留時間：2.60分鐘(LC-MS方法017)。

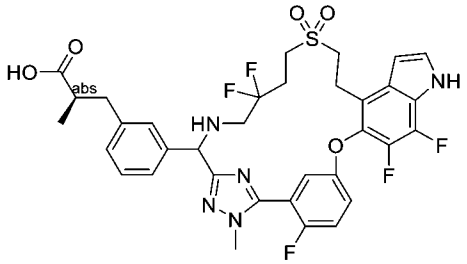
化合物379C：(2R)-3-[3-[(6R)-26-胺基-22,28-二氟-3,6,10,10-四甲基-12,12,24,24-四側氧基-12λ6,24λ6-二硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙酸



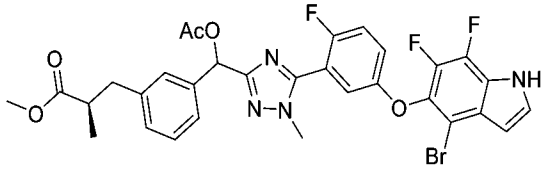
【1580】 步驟F：向來自步驟E之產物(22 mg，0.0161 mmol)在四氫呋喃(1

ml)及水(1 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物(80 mg，1.91 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜，用1 M鹽酸淬滅至pH約5，且用乙酸乙酯(3 x 5 ml)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之標題化合物(10.3 mg，83%)。LC-MS: MS (ESI): 768 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：2.29分鐘(LC-MS方法048)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (brs, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm。

實例380. (2R)-2-甲基-3-[3-(9,9,21,22,28-五氟-3-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸



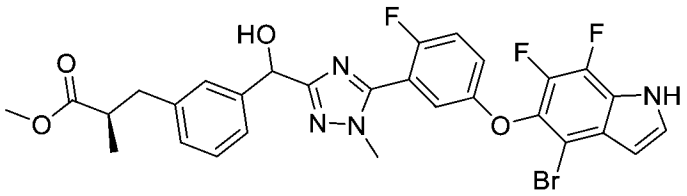
(2R)-3-(3-(乙醯氧基(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1581】 步驟A：在室溫下向5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-2，1.85 g，3.41 mmol)及(2R)-3-(3-(1-乙

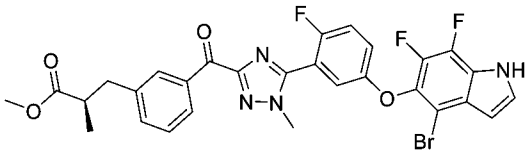
醯氧基-2-(2-甲基肼基)-2-側氧基乙基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69-32，1.00 g，3.10 mmol)在吡啶(12 mL)中之攪拌溶液中添加4Å分子篩(2 g)。將反應在50℃下攪拌隔夜且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-100%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.30 g，56%)。LC-MS: MS (ESI): 671 m/z $[M+H]^+$，純度：93% (254 nm)，滯留時間：2.37分鐘(LC-MS方法026)。

(2R)-3-(3-((5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)(羥基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1582】 步驟B：在氮氣下向來自步驟A之產物(1.30 g，1.94 mmol)在甲醇(20 mL)及二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯(0.14 mL，1.94 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.15 g，94%)。LC-MS: MS (ESI): 629 m/z $[M+H]^+$，純度：98% (254 nm)，滯留時間：2.20分鐘(LC-MS方法026)。

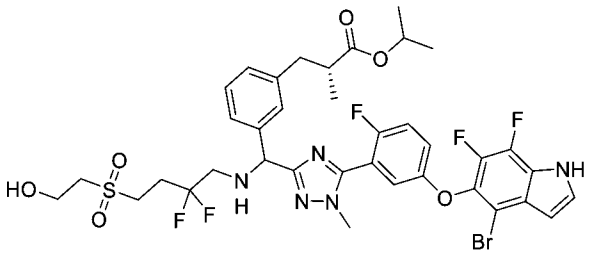
(R)-3-(3-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1583】 步驟C：向來自步驟B之產物(1.15 g，1.83 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯馬丁(Dess-Martin)高碘烷(1550 mg，3.65 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時，然後用30 mL水稀釋，且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動

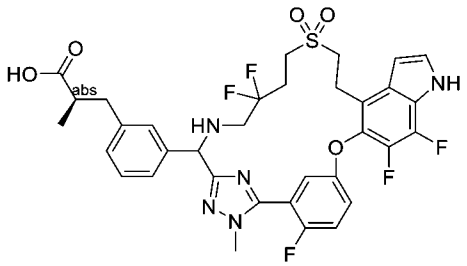
矽膠管柱層析法(用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈棕色固體之標題化合物(800 mg，70%)。LC-MS: MS (ESI): 627 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (254 nm)，滯留時間：2.40分鐘(LC-MS方法026)。

(2R)-3-(3-((5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)((2,2-二氟-4-((2-羥乙基)磺醯基)丁基)胺基)甲基)苯基)-2-甲基丙酸異丙酯



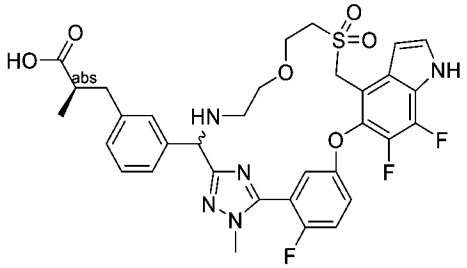
【1584】 步驟D：將來自步驟C之產物(1.85 g，2.95 mmol)、2-((4-胺基-3,3-二氟丁基)磺醯基)乙-1-醇(中間物148-1，705 mg，3.24 mmol)及異丙醇鈦(2.6 mL，8.85 mmol)在甲苯(10 mL)中之混合物在120°C下攪拌16小時且濃縮。將殘留物溶解在甲醇(30 mL)中，用氰基硼氫化鈉(926 mg，14.7 mmol)處理，且在室溫下再攪拌 小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-80%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(1.65 g，65%)。LC-MS: MS (ESI): 856 m/z $[M+H]^+$，純度：80% (254 nm)，滯留時間：2.00分鐘(LC-MS方法026)。

化合物380. (2R)-2-甲基-3-[3-(9,9,21,22,28-五氟-3-甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸

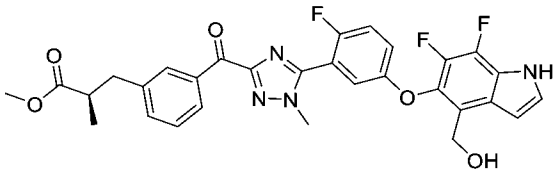


【1585】 將**實例6**之步驟B中之(2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-6,6-二甲基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例6**之步驟A產物)更換為上述步驟D產物(1.65 g，1.93 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟B、C，隨後**實例301**之步驟B，然後**實例6**之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg)。LC-MS: MS (ESI): 718 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.87分鐘(LC-MS方法026)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.33 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.59-3.35 (m, 5H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.68-2.43 (m, 5H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H) ppm (兩種非鏡像異構物之1:1混合物)。

實例381. (2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2

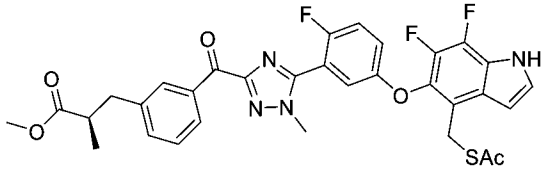


(R)-3-(3-(5-(5-((6,7-二氟-4-(羥甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1586】 步驟A：在氮氣氛圍下在80°C下將(R)-3-(3-(5-(5-((4-溴-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(**實例380**之步驟C產物，2.20 g，3.51 mmol)、Xphos Pd G2 (275 mg，0.351 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(3378 mg，10.5 mmol)在1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌隔夜，然後濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-83%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.60 g，79%)。LC-MS: MS (ESI): 579 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.07分鐘(LC-MS方法026)。

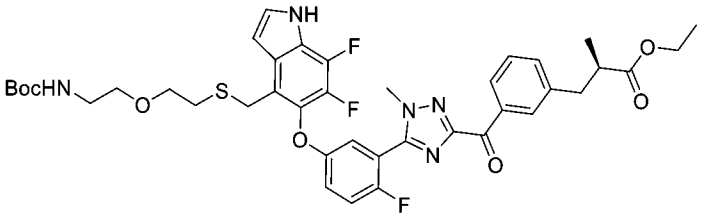
(R)-3-(3-(5-(5-((4-((乙醯基硫基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯



【1587】 步驟B. 在氬氣下在0°C下向三苯基膦(1360 mg，5.18 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中之攪拌溶液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯(1 mL，5.18 mmol)。將混合物在0°C下攪拌15 min (形成白色固體)，然後用來自步驟A之產物(1 g，1.72 mmol)及硫乙酸(0.38 mL，5.18 mmol)在四氫呋喃(20 mL)中之溶液處理。將反應在0°C下攪拌1小時，升溫至室溫持續1小時，用水(100 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(40 g矽膠管柱，用含0-20%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(920 mg，91%)。LC-MS: MS (ESI): 637 m/z $[M+H]^+$，純度：95% (214 nm)，滯留時間：2.08分鐘(LC-MS方法017)。

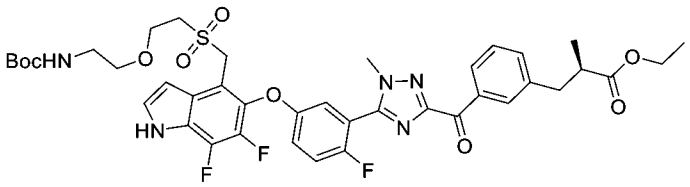
(R)-3-(3-(5-(5-((4-(11,11-二甲基-9-側氧基-5,10-二氧雜-2-硫雜-8-氮雜十二烷

基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1588】 步驟C. 向來自步驟B之產物(500 mg，0.785 mmol)在乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加N-[2-(2-溴乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(274 mg，1.02 mmol)及乙醇鈉(53 mg，0.785 mmol)。將反應在室溫下攪拌1小時。將混合物用0.5 M鹽酸(10 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由急速層析法(用含0~70%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈無色油狀物之標題化合物(500 mg，80%)。LC-MS: MS (ESI): 796 m/z $[M+H]^+$，純度：75% (254 nm)，滯留時間：2.15分鐘(LC-MS方法017)。

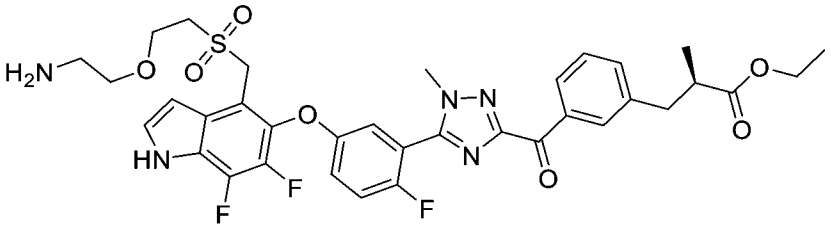
(R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙基)磺醯基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1589】 步驟D. 向來自步驟C之產物(500 mg，0.628 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(434 mg，2.51 mmol)。將反應在室溫下攪拌6小時，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml)稀釋。將分離之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(330 mg，63%)。LC-MS: MS (ESI): 828 m/z $[M+H]^+$，純度：75% (254 nm)，滯留時間：2.04分鐘(LC-MS方

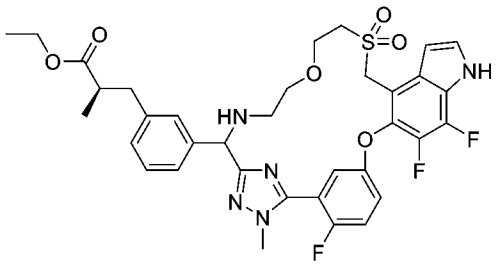
法41)。

(R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-胺基乙氧基)乙基)磺醯基)甲基)-6,7-二氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羰基)苯基)-2-甲基丙酸乙酯



【1590】 步驟E. 向來自步驟D之產物(334 mg，0.403 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。將反應在室溫下攪拌2小時且濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗品藉由自動急速層析法(用含0~50%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈固體之標題化合物(225 mg，77%)。LC-MS: MS (ESI): 728 m/z $[M+H]^+$，純度：62% (254 nm)，滯留時間：1.56分鐘(LC-MS方法41)。

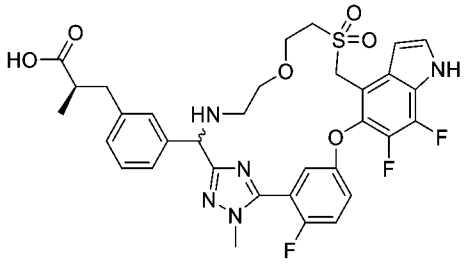
(2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸乙酯



【1591】 步驟F：將來自步驟E之產物(175 mg，0.152 mmol)及鈦酸四乙酯(139 mg，0.608 mmol)在甲苯(20 mL)中之混合物在120℃下攪拌16小時且濃縮。將殘留物再溶解在乙醇(20 ml)中，且添加氰基硼氫化鈉(48 mg，0.760 mmol)。將反應在室溫下再攪拌1小時，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-40%乙酸乙酯之甲醇溶析)純

化，得到呈固體之標題化合物(38 mg，35%)。LC-MS: MS (ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$，純度：62% (254 nm)，滯留時間：1.68分鐘(LC-MS方法026)。

化合物381A及化合物381B. (2R)-2-甲基-3-[3-(21,22,28-三氟-3-甲基-13,13-二側氧基-10,24-二氧雜-13λ6-硫雜-3,4,7,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基)苯基]丙酸之非鏡像異構物1及2

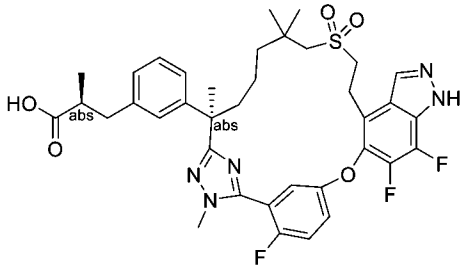


【1592】 步驟G. 將來自步驟F之產物(27 mg，0.0386 mmol)及氫氧化鋰一水合物(16 mg，0.386 mmol)在四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用1.0 M鹽酸酸化至pH約5，且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由製備型HPLC純化。第一溶析物，非鏡像異構物1 (1.2 mg，4.6%，白色固體)命名為化合物381A。第二溶析物，非鏡像異構物2 (0.20 mg，0.7%，白色固體)命名為化合物381B。

化合物381A：LC-MS: MS (ESI): 684 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (254 nm)，滯留時間：1.26分鐘(LC-MS方法26)。

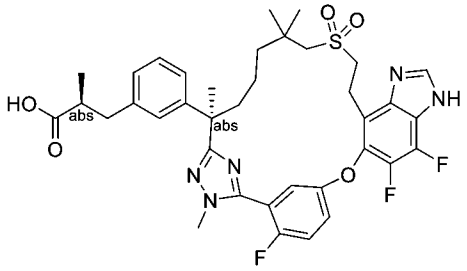
化合物381B：LC-MS: MS (ESI): 684 m/z $[M+H]^+$，純度：>99% (254 nm)，滯留時間：1.31分鐘(LC-MS方法26)。

實例382. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,18,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



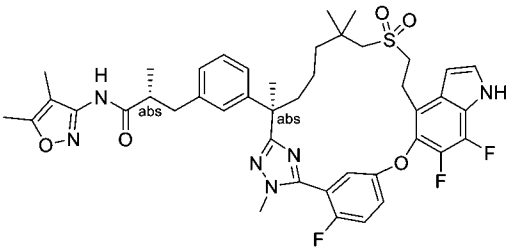
【1593】 將**實例6**之步驟A中之(2R)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(S)-3-(3-((R)-7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物137-1，0.22 g，0.46 mmol)，且將 5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(210 mg，0.42 mmol)，按照針對**實例6**描述之反應程序順序(步驟A至D及步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物(化合物382，9.9 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：90% (214 nm)，滯留時間：6.50分鐘(LC-MS方法26)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (brs, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.10-0.92 (m, 10H) ppm。

實例383. (2S)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,17,19,30-五氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸



【1594】 將**實例6**之步驟A中之5-((4-溴-6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯氫碘酸鹽(中間物14-1)更換為5-((4-溴-6,7-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-2-氟硫代苯甲醯亞胺酸甲酯(中間物150-11，2.20 g，4.40 mmol)，且將步驟A中之(2*R*)-3-(3-(7-((2-羥乙基)磺醯基)-2,6,6-三甲基-1-(2-甲基肼基)-1-側氧基庚-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(中間物69)更換為(2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-羥乙基磺醯基)-1,5,5-三甲基-1-(甲基胺基胺甲醯基)己基]苯基]-2-甲基-丙酸甲酯(中間物137-1，2131 mg，4.40 mmol)，按照反應程序順序(**實例6**之步驟A、B、C、D，隨後**實例99**之步驟B (使THP基團脫保護)，然後**實例6**之步驟F)，得到呈白色固體之標題化合物 (化合物383，66 mg)。LC-MS: MS (ESI): 724 m/z $[M+H]^+$，純度：96% (214 nm)，滯留時間：2.21分鐘(LC-MS方法32)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.28 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 7H) ppm。

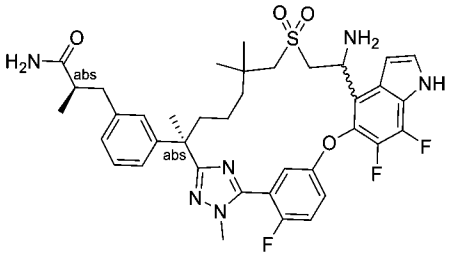
實例384. (2R)-N-(4,5-二甲基異噁唑-3-基)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙烯醯胺



【1595】 向(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三

十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]丙酸(**實例200**，100 mg，0.138 mmol)及4,5-二甲基異噁唑-3-胺(23 mg，0.208 mmol)在吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加氧氯化磷(0.026 mL，0.277 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時，用水(60 mL)淬滅且用二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉由自動急速層析法(12 g矽膠管柱，用含0-60%乙酸乙酯之石油醚溶析)純化，得到呈白色固體之標題化合物(化合物384，60 mg，53%)。LC-MS: MS (ESI): 817 *m/z* $[M+H]^+$；純度：>99% (214 nm)；滯留時間：2.01分鐘(LC-MS方法42)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.64-1.61 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 3H), 1.00-0.98 (m, 6H) ppm。

實例385. (2R)-3-[3-[(6R)-14-胺基-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-壬烯-6-基]苯基]-2-甲基-丙醯胺之非鏡像異構物1及2



【1596】 將**實例367**之步驟B中之二甲胺更換為氯化銨(2.0 eq，52 mg，0.97 mmol)及三乙胺(3.0 eq，0.20 mL，1.46 mmol)，將**實例367**之步驟C中之含2M二甲胺之四氫呋喃更換為含25-28%氨之水，按照針對**實例367**描述之反應程序順序(步驟B及C)將(2R)-2-甲基-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-三氟-3,6,10,10-四甲基-12,12-

二側氧基-24-氧雜-12λ6-硫雜-3,4,19,30-四氮雜戊環[23.3.1.12,5.015,23.016,20]三十碳-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-癸烯-6-基]苯基]丙酸甲酯(**實例200之步驟C產物，100 mg**)轉化為標題化合物。第一溶析物命名為化合物368A (25 mg，白色固體)，且第二溶析物命名為化合物385B (20 mg，白色固體)。

化合物385A. LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.46分鐘(LC-MS方法47)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.83-3.67 (m, 5H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.15-1.04 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.82 (m, 1H) ppm。

化合物385B. LC-MS: MS (ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$，純度：>99% (214 nm)，滯留時間：1.48分鐘(LC-MS方法47)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.50 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.13 (td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.09-0.94 (m, 10H) ppm。

生物檢定

實例386. 使用差分靜態光散射(DSLS)進行聚集分析

【1597】 經純化之重組NBD1使用先前描述之方法產生(A. Schmidt, J.L. Mendoza, P. J. Thomas (2011) Biochemical and Biophysical Approaches to Probe CFTR Structure (365-376) M.D. Amaral, K. Kunzelmann (編), *Cystic Fibrosis*, Methods in Molecular Biology 741, Springer Science+Business Media)。使用

Harbinger Stargazer-384儀器(Epiphyte Three, Toronto, Canada)藉由差分靜態光散射(DSLS)評估測試化合物對NBD1熱穩定性之影響。將測試化合物溶解在100% DMSO中且稀釋至所需濃度。使用Echo 555聲學液體處理器(Labcyte Inc., San Jose, CA)將化合物或DMSO對照(100nL)壓印到385孔低容量光學板(Corning Inc., Corning, NY)的孔中。

【1598】 將NBD1蛋白在含有1%甘油之S200緩衝液(50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM $MgCl_2$、2mM ATP、2mM DTT，pH7.6)中稀釋至0.2mg/ml。使用epMotion機器人液體處理器(Eppendorf North America, Hauppauge, NY)將10uL蛋白質溶液等分到裝有測試化合物之384孔板中，且在蛋白質溶液上覆蓋10uL礦物油。在放置到Stargazer儀器中之後，將板以每分鐘1°C加熱至70°C。從25°C到70°C，每0.5°C捕獲影像。在實驗運行結束之後，儀器軟體自動整合影像檔案且分析資料。為每個孔生成線性迴歸曲線，表示光散射隨時間之增加。根據曲線之拐點計算聚集溫度(T_{agg})。為了更好地比較不同實驗之資料，計算了DMSO對照孔之平均T_{agg}，且從含有化合物之孔之值中減去，得到「ΔT_{agg}」值。此等ΔT_{agg}值反映了化合物之穩定功效。如下表2中所示，小於或等於5°C之ΔT_{agg}值標記為「A」；高於5°C 且小於或等於10°C之值標記為「B」；大於10°C且小於或等於25°C之值標記為「C」。

實例387. 10 μM下相對於DMSO之TECC24 AUC倍數

【1599】 使用TECC24記錄分析量測測試劑對CFTR介導之跨上皮氯離子轉運之影響。測試劑在DMSO中溶解。將溶解之測試劑與含有以下之培養基混合：DMEM/F12、Ultroser G (2%；Crescent Chemical，目錄號67042)、Hyclone Fetal Clone II (2%；GE Healthcare，目錄號SH30066.02)、牛腦提取物(0.25%；Lonza，目錄號CC-4098)、胰島素(2.5 μg/mL)、IL-13 (10 ng/mL)、氫化可體松(20 nM)、轉鐵蛋白(2.5 μg/mL)、三碘甲狀腺素(500 nM)、乙醇胺(250 nM)、腎上腺素(1.5

μM)、磷酸乙醇胺(250 nM)及視黃酸(10 nM)。在Transwell HTS 24孔細胞培養插板(Costar，目錄號3378)上生長之來自ΔF508純合CF供體之原代人類支氣管上皮細胞(CF-HBE細胞；來自北卡羅來納大學囊性纖維化組織採購中心(University of North Carolina Cystic Fibrosis Tissue Procurement Center))暴露於溶解在培養基中之測試劑或對照。將CF-HBE細胞在36.5℃下培養48小時，然後在測試劑、陽性對照或媒劑(DMSO)存在或不存在之情況下進行TECC24記錄。

【1600】 在培育後，將含有經測試劑或對照處理過之CF-HBE細胞之transwell細胞培養插板裝載到TECC24裝置(TECC v7或MTECC v2；EP Design)，使用電流鉗模式中配置的每孔4個AgCl電極記錄跨上皮電壓(VT)及電阻(TEER)。頂端及基底外側之浴液都含有(以mM為單位) 140 NaCl、5 KCl、2 $CaCl_2$、1 $MgCl_2$、10 Hepes及10葡萄糖(用NaOH調節至pH 7.4)。為了抑制基底Na+吸收，在浴中添加ENaC抑制劑苯紮米爾(benzamil) (10 μM)。然後，向浴中添加腺苷酸環化酶活化劑佛司可林(forskolin) (10 μM)以活化CFTR。藉由在實驗結束時向浴中添加CFTR抑制劑-172 (20 μM)停止佛司可林刺激之Cl-轉運以確認特異性。使用TECC或MTECC軟體(EP Design)以常規時間間隔以數字形式取得VT及TEER記錄。將VT及TEER轉化為等效之跨上皮Cl-電流(IEQ)，且使用Excel (Microsoft)生成添加佛司可林與CFTR抑制劑-172之間IEQ時程之曲線下面積(AUC)。功效以測試劑AUC除以媒劑AUC之比值表示。基於AUC之EC50係使用Prism軟體(Graphpad)中之非線性迴歸log(激動劑)與反應函數生成的，HillSlope固定=1。

【1601】 若在CF-HBE細胞中，相對於媒劑，測試劑可增加佛司可林刺激之IEQ之AUC，而CFTR抑制劑-172抑制此增加，則該測試劑經認為係CFTR校正劑。TECC檢定功效以測試劑AUC除以DMSO媒劑AUC之比值表示。如下表2中所示，小於12之TECC值標記為"A"；12-20之間之值標記為"B"；20及80之間之值標記為"C"。如下表2中所示，小於12之DSLS值標記為"A"；12-20之間之值標記為

"B"；20與80之間之值標記為"C"。

表2

化合物編號	TECC (AUC, 10 μM)	DSLS 3D (100 μM ΔT)
1A	C	C
1B	A	A
2A	B	B
2B	A	A
3	B	C
4A	C	C
4B	A	A
5A	B	C
5B	B	B
6A	B	C
6B	C	A
7	B	C
8A	B	C
8B	A	A
9A	A	C
9B	A	A
10A	A	C
10B	A	B
11A	C	C
11B	A	A
12A	B	C
12B	C	A
13A	B	C
13B	C	A
14	B	C
15A	A	C
15B	A	B
16A	A	A
16B	A	C
17A	A	B
17B	A	C
18A	A	B
18B	B	C
19A	C	C
19B	A	A
20A	C	C
20B	A	A
21	C	C
22A	A	A
22B	B	A
22C	C	C
23	B	C
24A	A	B

24B	A	C
25	A	C
26	C	C
27A	A	B
27B	C	C
28A	C	C
28B	B	A
29A	C	C
29B	A	A
30A	C	C
30B	B	B
30C	C	B
30D	A	C
31A	C	B
31B	B	A
31C	C	C
31D	C	A
32A	A	A
32B	C	C
33A	C	C
33B	A	B
34A	C	C
34B	A	A
35	-	C
36	-	C
37	A	C
38	-	C
39	-	B
40	B	C
41	A	C
42	B	C
43A	A	A
43B	A	C
44	A	C
45A	A	A
45B	A	C
46	C	C
47	B	C
48	C	C
49	-	C
50	C	C
51	A	C
52	C	C
53	A	A
54A	C	C
54B	A	B
55A	A	C
55B	A	B
56	A	C
57	C	B

58	B	C
59	C	C
60	A	A
61	B	C
62	C	C
63A	C	B
63B	C	C
64	B	C
65A	A	B
65B	A	C
66	B	C
67A	B	C
67B	B	C
68	B	C
69	A	C
70	A	C
71	A	C
72A	A	C
72B	A	A
73A	A	C
73B	B	A
74	A	C
75	A	C
76	A	C
77	A	C
78	A	B
79A	C	C
79B	A	B
80	A	B
81	A	A
82	A	C
83	A	B
84A	B	B
84B	A	A
85	A	A
86A	A	A
86B	A	B
87A	A	B
87B	A	C
88	-	A
89A	-	C
89B	-	A
90A	-	C
90B	-	A
91A	A	C
91B	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95A	A	A

95B	A	C
96A	A	C
96B	A	A
97A	A	C
97B	A	A
98A	B	C
98B	C	C
99	A	A
100A	A	C
100B	A	A
101A	A	A
101B	A	B
102A	A	A
102B	B	B
103	A	C
104	C	C
105	A	B
106	A	C
107	A	C
108A	A	A
108B	C	A
109A	C	C
109B	A	A
110	C	B
111	B	C
112	A	B
113A	A	C
113B	A	A
114	B	C
115	A	C
116	A	C
117	C	C
118A	A	C
118B	A	A
119A	A	A
119B	A	B
120A	A	C
120B	A	A
121A	B	C
121B	A	A
122A	A	C
122B	A	A
123A	A	A
123B	A	C
124A	A	C
124B	A	B
125A	B	B
125B	B	C
126A	B	C
126B	B	B

127A	A	B
127B	A	A
128	A	C
129A	A	A
129B	A	C
130A	C	C
130B	C	C
131	B	A
132A	A	A
132B	A	C
133A	C	C
133B	A	B
134A	C	C
134B	A	A
135A	A	A
135B	C	C
136A	A	A
136B	C	C
137A	c	C
137B	A	B
138	C	C
139	C	B
140	B	C
141	B	C
142	B	B
143	B	B
144	B	C
145	C	A
146	A	C
147	A	C
148	C	C
149	A	C
150	A	C
151	-	A
152	-	C
153A	C	C
153B	C	A
153C	A	A
154	A	B
155	A	C
156	B	C
157A	A	A
157B	A	C
158	A	C
159	B	A
160	A	C
161	-	A
162	-	A
163	A	A
164	A	A

165	C	B
166A	B	C
166B	A	A
167	A	C
168	B	C
169A	A	C
169B	A	A
170	A	A
171A	A	A
171B	A	C
172	A	B
173	C	B
174	A	C
175	A	C
176	B	C
177	C	B
178	C	C
179A	A	B
179B	A	A
179C	C	C
179D	A	A
180A	B	C
180B	A	A
181A	A	B
181B	A	A
181C	A	A
181D	A	C
182	A	-
183A	A	A
183B	A	C
184	A	B
185	B	C
186	B	B
187	A	B
188	B	B
189	B	B
190	B	C
191	B	C
192	C	C
193	C	B
194	B	A
195A	C	C
195B	C	C
196A	A	C
196B	A	A
197	C	C
198	C	C
199	C	C
200	C	C
201	B	C

202	C	C
204	C	C
205	A	B
206A	C	C
206B	A	B
209A	A	B
209B	C	C
210A	C	-
210B	A	-
210C	B	-
210D	C	-
211A	B	C
211B	A	C
215A	A	C
215B	C	C
216A	B	B
216B	C	C
217A	A	B
217B	C	C
218A	A	B
218B	C	C
219	C	C
220A	A	A
220B	C	C
221	B	C
222A	C	B
222B	C	C
223A	A	A
223B	C	C
224	C	C
225A	C	B
225B	C	C
226	C	C
227	B	C
228	C	C
229	C	C
230	C	C
231	C	C
233	B	C
234	B	C
235A	B	B
235B	C	C
236A	A	B
236B	C	C
237A	C	A
237B	C	C
238	A	C
239A	B	A
239B	A	A
240	A	B

241A	C	A
241B	A	A
242	C	C
243A	C	B
243B	C	C
244	C	C
245	C	C
246A	B	C
246B	B	A
247	C	C
248A	C	C
248B	A	C
249A	C	C
249B	B	C
250	C	C
251	B	C
252	C	C
253	B	C
254	B	C
255A	A	B
255B	C	C
256	C	C
257	B	C
258	C	C
259	C	C
260A	C	C
260B	A	B
261A	C	C
261B	A	A
262	C	C
263	C	B
264	C	C
265	C	B
266A	A	A
266B	C	C
267	C	C
268	B	C
269	C	C
270	B	C
271	C	C
272	C	C
273	B	C
274	C	C
275	C	C
276	B	C
277	A	C
278	C	C
279	C	C
280	C	C
281	C	C

282	C	C
283	C	C
284	C	C
285	C	C
286	C	C
287	C	C
288	C	C
289	C	C
290	C	C
291	C	C
292	C	C
293	B	C
294	A	C
295	B	B
296	A	A
297	A	B
299A		A
299B		B
300A		A
300B		A
301		A
302A		B
302B		B
303A		B
303B		A
304		B
305		B
306		A
307		A
308		B
309		B
310		A
311		A
312		A
313		B
314A		A
314B		B
315A		A
315B		A
315C		A
315D		B
315E		A
316A		B
316B		A
317A		B
317B		A
318A		A
318B		A
319		B
320		B

321		A
322		B
323		B
324		B
325		B
326		A
327		A
328		B
329		B
330		A
331		A
332		A
333		B
334		B
335		A
336A		A
336B		A
337		A
338		A
339		A
340		B
341		B
342		A
345		B
346		B
347		B
348A		A
348B		A
349		B
350		A
351		B
352		A
353		A
354		A
355		A
356		A
357		B
358		A
359		B
360A		A
360B		B
360C		A
360D		A
361		A
362		A
363		A
364		A
365		A
366		A
367A		A

367B		A
368A		B
368B		A
369A		C
369B		B
370A		B
370B		A
371		B
372		B
373		B
374		B
375		B
376		A
377		B
378		A
379A		A
379B		A
379C		A
380		A
381A		A
381B		A
382		B
383		B
384		A
385A		B
385B		A

等同物及範圍

【1602】 在請求項中，冠詞諸如「一個(a)」、「一種(an)」及「該(the)」可意謂一個或多於一個，除非有相反之說明或從上下文中可以明顯看出。除非有相反之說明或從上下文中可以明顯看出，否則，在一或多個成員之間包括「或」之請求項或說明，若一個、多於一個或所有組成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關，則視為滿足要求。本揭露包括這樣的實施例，其中組中恰好有一個成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關。本揭露包括這樣的實施例，其中組中有多於一個成員，或組中全部成員存在於、用於或以其它方式與給定之產物或方法相關。

【1603】 此外，本揭露還涵蓋所有變化、組合及排列，其中一或多個所列請求項中之一或多個限制、要素、條款及描述性術語經引入到另一個請求項中。

例如，可以修改從屬另一項請求項之任何請求項，以包括從屬同一基本請求項之任何其他請求項中之一或多個限制。當元素以列表形式(*例如*馬庫什群組格式)呈現時，元素之每個子組亦經揭示，且任何元素都可以從組中移除。應該理解，一般來說，當本揭露或本揭露之各個態樣稱為包含特定元素及/或特徵時，本揭露或本揭露之各個態樣之某些實施例由或基本上由此等元素及/或特徵組成。為簡明起見，本文未對彼等實施例進行具體*明文*闡述。亦應注意，術語「包括」及「含有」旨在為開放的，且允許加入其他元素或步驟。在給出範圍時，端點也包括在內。此外，除非另有說明，或從上下文及一般熟悉此項技術者之理解中明顯看出，否則在本揭露之不同實施例中，以範圍表示之值可採取所述範圍內之任何具體值或子範圍，直至範圍下限單位之十分之一，除非上下文明顯另有規定。

【1604】 本申請參考了各種已發佈之專利、已公佈之專利申請、期刊文章及其他出版物，所有此等內容以引用之方式併入本文。若任何併入之參考文獻與本說明書有衝突，應以說明書為準。此外，本揭露中落入現有技術之任何特定實施例都可以明確地排除在任何一或多項請求項之外。由於此等實施例經認為係一般熟悉此項技術者已知，因此即使本文未明確闡述，也可將其排除在外。本揭露之任何特定實施例都可以因任何理由被排除在任何請求項之外，無論與現有技術之存在有關，抑或無關。

【1605】 熟悉此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗來確定本文描述之特定實施例之許多等同物。本文所述之本實施例之範圍不旨在限於上述描述，而係如所附申請專利範圍中所闡述。一般熟悉此項技術者會明白，在不脫離本揭露之精神或範圍之情況下，可以對本說明進行各種更改及修改，如以下請求項所定義。

【符號說明】

無